



#2

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT CONFÉDÉRATION SUISSE CONFEDERAZIONE SVIZZERA

Bescheinigung**Attestation****Attestazione**

Die beiliegenden Akten stimmen überein mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein. *

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein * spécifiée à la page suivante.

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein * specificata nella pagina seguente.

Bern, 23. Sep. 1987

Bundesamt für geistiges Eigentum
Office fédéral de la propriété intellectuelle
Ufficio federale della proprietà intellettuale

Der Sektionschef / Le chef de section / Il capo di sezione


Grünig

* Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

* La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

* La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

206/2 dff - PL.

Voraussichtliche Klasse(n): C07C/A61K

Patentgesuch Nr. 34 565/86-5

Patent- F. Hoffmann-La Roche
bewerber: & Co. Aktiengesellschaft
 Grenzacherstrasse 124-184
 4002 Basel
 Schweiz

Titel: Tetrahydronaphthalinderivate.

Datum der
Anmeldung: 14.11.86

Priorität: -

Referenz: RAN 4029/6

RAN 4029/6

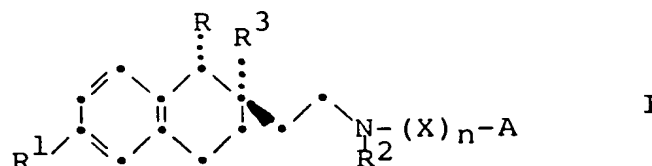
5

10

Tetrahydronaphthalinderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft Tetrahydronaphthalin-
15 derivate. Im speziellen betrifft sie Tetrahydronaphthalin-
derivate der allgemeinen Formel

20



25

30

35

worin R nieder-Alkyl, R¹ Halogen, R² C₁-C₁₂-
-Alkyl, R³ Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylcar-
bonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, nieder-
-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder Aryl-
-nieder-alkylaminocarbonyloxy, X C₁-C₁₈-Alkylen,
welches gegebenenfalls durch 1,4-Phenylen unterbrochen
oder durch 1,4-Cyclohexylen unterbrochen oder verlängert
sein kann, A di- oder tri-substituiertes, über eine
Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl oder gegebenen-
falls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl,
Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl,
Benzthiazolyl, Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder
Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl und n
die Zahl 0 oder 1 bedeuten,

in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

Diese Verbindungen sind neu und zeichnen sich durch
5 wertvolle pharmakodynamische Eigenschaften aus.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon als solche und zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe, die Herstellung dieser Verbindungen, ferner diese enthaltende Arzneimittel und die Herstellung solcher Arzneimittel, sowie die Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, N-Oxyden und pharmazeutisch verwendbaren Säureadditionssalzen davon bei der
15 Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten bzw. bei der Verbesserung der Gesundheit, insbesondere bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Der in der vorliegenden Beschreibung verwendete Ausdruck "nieder-Alkyl" - allein oder in Kombination - bedeutet geradkettige und verzweigte, gesättigte Kohlenwasserstoffreste mit 1-6, vorzugsweise 1-4, Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl,
25 sek.-Butyl, tert.-Butyl und dergleichen. Der Ausdruck " C_1-C_{12} -Alkyl" betrifft in ähnlicher Weise Alkylgruppen, worin der Alkylrest 1-12 Kohlenstoffatome aufweist. Der Ausdruck "nieder-Alkoxy" bedeutet nieder-Alkyläthergruppen, worin der Ausdruck "nieder-Alkyl" die obige Bedeutung hat.
30 Der Ausdruck "Halogen" umfasst die vier Halogenatome Fluor, Chlor, Brom und Jod. Der Ausdruck " C_1-C_{18} -Alkylen" bezeichnet geradkettige oder verzweigte, gesättigte Reste mit 1-18 Kohlenstoffatomen, wie Methylen, Äthylen, Propylen, Methyläthylen, Butylen, 1,1-Dimethylpropylen, Pentamethylen, 1-Methylpentamethylen, Hexamethylen, Heptamethylen, Undecamethylen und dergleichen. Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet gegebenenfalls durch Halogen, Trifluormethyl,

nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, Nitro oder Amino ein- oder mehrfach substituiertes Phenyl. Der Ausdruck "Aryl-nieder-alkyl" bezeichnet geradkettige oder verzweigte nieder-Alkylgruppen, worin ein oder mehrere Wasserstoffatome durch
5 Arylgruppen ersetzt sind, wie Benzyl, Phenäthyl und dergleichen. Beispiele für gegebenenfalls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, Benzthiazolyl, Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-
10 -10-yl sind 2-Benzimidazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 3-Methylbenzimidazolonyl, 3-Isopropylbenzimidazolonyl, 3-Butylbenzimidazolonyl, 3-Morpholinoäthylbenzimidazolonyl, 3-Benzylbenzimidazolonyl, 2-Pyridylmethylbenzimidazolonyl, 2-Imidazo-
15 [4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl, 2-Benzthiazolyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl, 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl, 5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl und dergleichen. Beispiele für di- und tri-substituiertes,
20 über eine Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl sind 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyläthyl und 4,5-Diphenyl-2-imidazolyläthyl und dergleichen. Der Ausdruck "Abgangsgruppe" bedeutet bekannte Gruppen mit Halogen, vorzugsweise Chlor oder Brom, Arylsulfonyloxy, wie etwa Tosyloxy, Brom-
25 benzolsulfonyloxy, Benzolsulfonyloxy oder Mesitylsulfonyloxy, oder Alkylsulfonyloxy, wie etwa Mesyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy.

Der Ausdruck "pharmazeutisch verwendbare Säureadditions-
30 salze" umfasst Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, wie Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Salpetersäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Citronensäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Essigsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Solche
35 Salze können im Hinblick auf den Stand der Technik und unter Berücksichtigung der Natur der in ein Salz zu überführenden Verbindung durch jeden Fachmann ohne weiteres hergestellt

werden.

Bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R Isopropyl bedeutet. R^3 bedeutet vorzugsweise Hydroxy, 5 nieder-Alkylcarbonyloxy, besonders bevorzugt Isobutyryloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, besonders bevorzugt Methoxyacetyloxy, oder nieder-Alkylaminocarbonyloxy, besonders bevorzugt Butylaminocarbonyloxy. n bedeutet vorzugsweise die Zahl 1. Weiter sind solche Verbindungen der 10 Formel I bevorzugt, worin R^1 Fluor bedeutet. Auch bevorzugt sind solche Verbindungen der Formel I, worin R^2 Methyl bedeutet. Ebenfalls bevorzugt sind die Verbindungen der Formel I, worin X C_3 - C_7 -Alkylen, besonders bevorzugt Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, bedeutet. 15 A bedeutet vorzugsweise 2-Benzimidazolyl, 2-Benzthiazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl, 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl oder 20 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyl, besonders bevorzugt 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl.

Aus dem obigen folgt, dass solche Verbindungen der Formel I ganz besonders bevorzugt sind, worin R Isopropyl, 25 R^3 Hydroxy, Isobutyryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy, R^1 Fluor, R^2 Methyl, X Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl und n die Zahl 1 bedeuten.

30 Ganz speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind:

2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat,

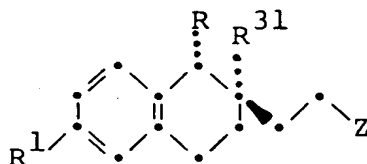
35 [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat und

[1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-methoxyacetat.

5 Die Verbindungen der Formel I in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon können hergestellt werden, indem man

10 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^3 Hydroxy oder nieder-Alkoxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der allgemeinen Formel

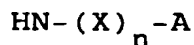
15



II

20 worin R^{31} Hydroxy oder nieder-Alkoxy und Z eine Abgangsgruppe bedeuten und R und R^1 die oben angegebene Bedeutung besitzen,
mit einem Amin der allgemeinen Formel

25

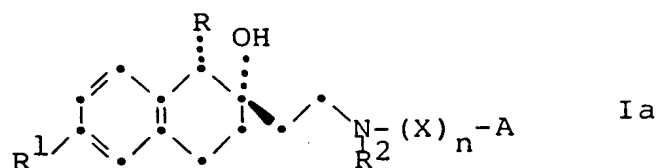


III



30 worin R^2 , A, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,
umsetzt, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^3 nieder-Alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der allgemeinen Formel



5

worin R, R¹, R², A, X und n die oben angegebene Bedeutung besitzen,

mit einem eine nieder-Alkylcarbonyl- oder nieder-Alkoxy-
 10 -nieder-alkylcarbonylgruppe abgebenden Acylierungsmittel umgesetzt, oder

c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R³ nieder-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder
 15 Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die oben angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung der obigen Formel Ia mit einem nieder-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-nieder-alkyl-isocyanat umgesetzt, und erwünschtenfalls

20

d) eine erhaltene Verbindung zum entsprechenden N-Oxyd oxydiert, und/oder

e) ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden
 25 auftrennt, und/oder

f) eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

30

Eine Verbindung der Formel II wird nach an sich bekannten Methoden mit einem Amin der Formel III umgesetzt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart oder Abwesenheit eines unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittels bei einer Temperatur zwischen etwa 20° und 150°C, vorzugsweise zwischen etwa 80° und 120°C. Bei dieser Umsetzung
 35 kommen Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxyd, Alkohole, wie Isopropanol oder tert.-Butanol, Aether,

wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, und dergleichen in Frage. Die Umsetzung erfolgt vorteilhafterweise in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie eines tertiären Amins, wie Trimethylamin, Triäthylamin, Aethyldiisopropylamin oder 1,5-Diazabicyclo-[4.3.0]non-5-en, wobei auch überschüssiges Amin der Formel III als säurebindendes Mittel dienen kann. Aus Zweckmässigkeitsgründen arbeitet man bei Atmosphärendruck, obwohl höhere Drucke ebenfalls angewendet werden können.

Die Acylierung einer Verbindung der Formel Ia erfolgt ebenfalls nach an sich bekannten Methoden. Geeignete Acylierungsmittel sind insbesondere aktivierte Säurederivate, wie Säurehalogenide und Säureanhydride oder gemischte Säureanhydride. Die Reaktion wird in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 0°C und der Rückflusstemperatur durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie Methylenchlorid oder Chloroform, Aether, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, und dergleichen in Frage.

Auch die Umsetzung einer Verbindung der Formel Ia mit einem Isocyanat erfolgt nach an sich bekannten Methoden in einem unter den Reaktionsbedingungen inerten organischen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch bei einer Temperatur zwischen etwa 50°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels bzw. Lösungsmittelgemisches, vorzugsweise zwischen etwa 80 und 120°C, in Gegenwart eines Katalysators, wie eines Zinn-(II)-salzes, z.B. Zinn-(II)-2-äthylhexanoat. Als Lösungsmittel kommen insbesondere aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, Aether wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, und dergleichen in Frage.

Eine erhaltene Verbindung kann ebenfalls in an sich bekannter Weise mittels eines Oxydationsmittels, wie Wasserstoffperoxyd oder einer Persäure, wie Peressigsäure oder Perbenzoesäure, in einem Lösungsmittel, wie einem Alkanol, z.B. Methanol oder Aethanol, und dergleichen bei einer Temperatur zwischen etwa 0° und 50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, in das entsprechende N-Oxyd übergeführt werden.

Die Ausgangsstoffe der Formeln II und III sind bekannt oder können in Analogie zur Herstellung der bekannten Verbindungen erhalten werden. Je ein Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel III, worin A einen über ein Stickstoffatom bzw. ein Kohlenstoffatom gebundenen Heterocyclus bzw. di- oder tri-substituiertes, über eine Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl bedeutet, ist in den nachfolgenden Schemata I-III, worin Boc tert.-Butoxycarbonyl, Bz Benzyl und Ph Phenyl bedeuten, skizziert. Bezüglich der genauen Reaktionsbedingungen wird auf den Beispielteil verwiesen.

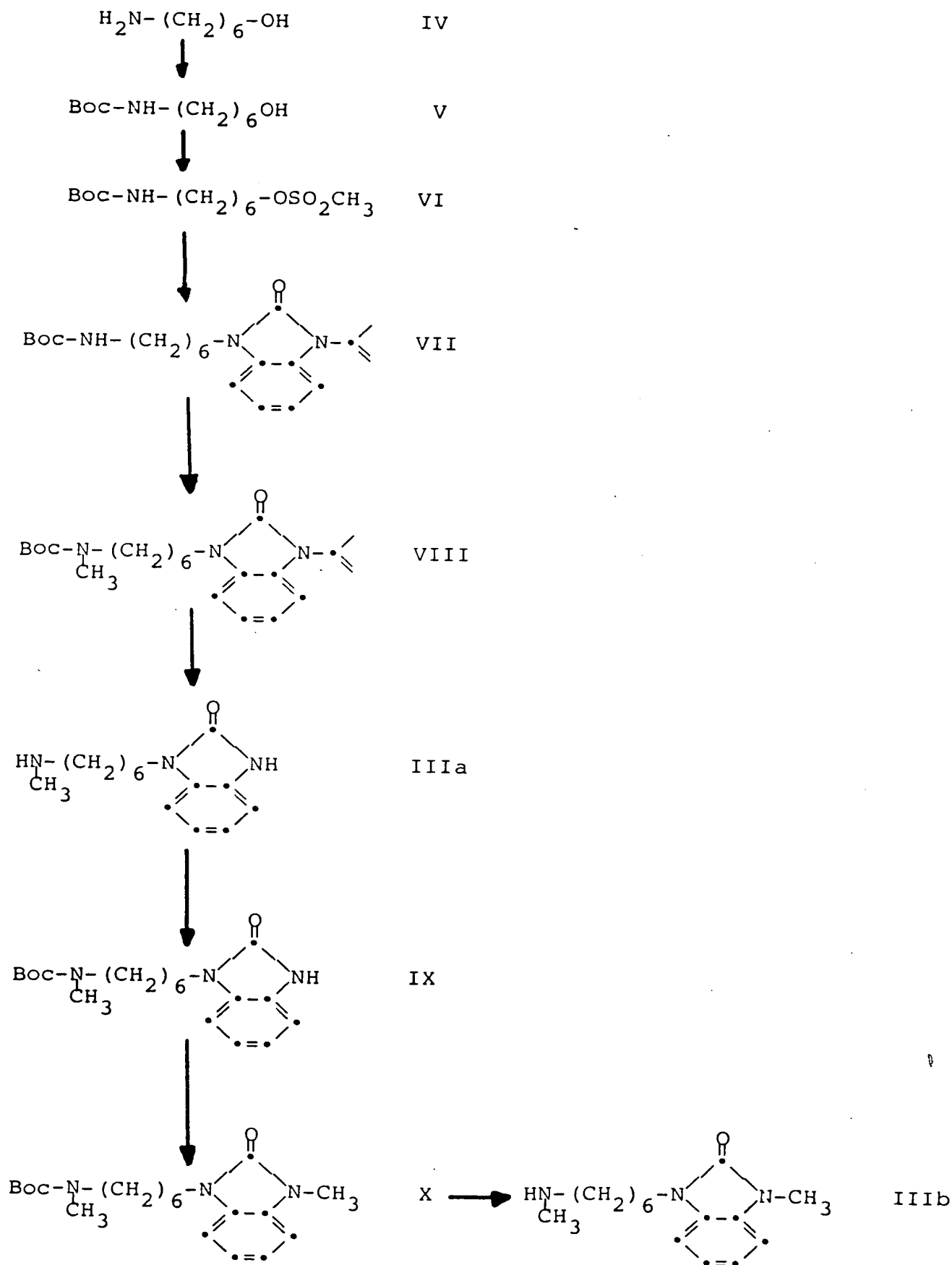
20

25

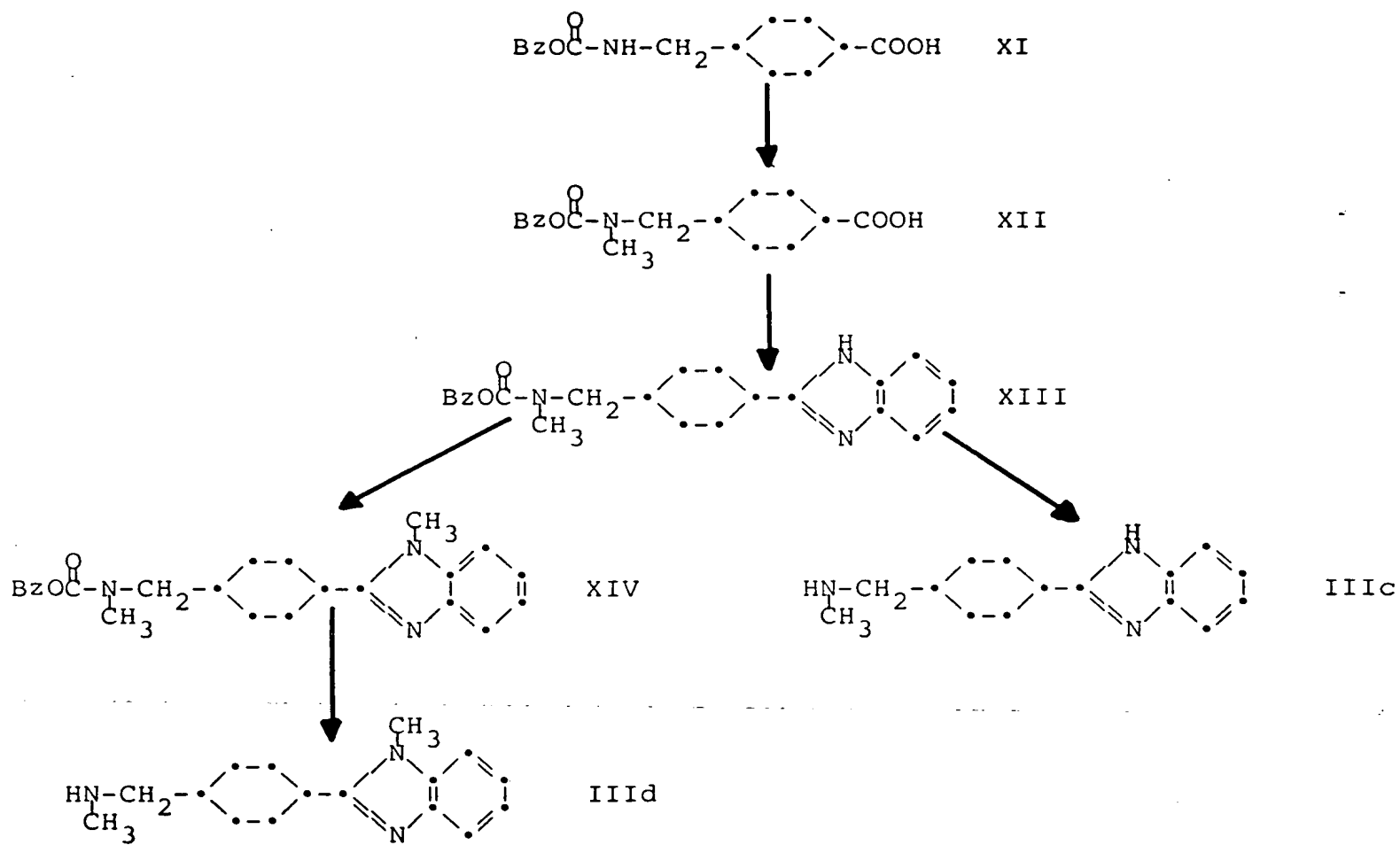
30

35

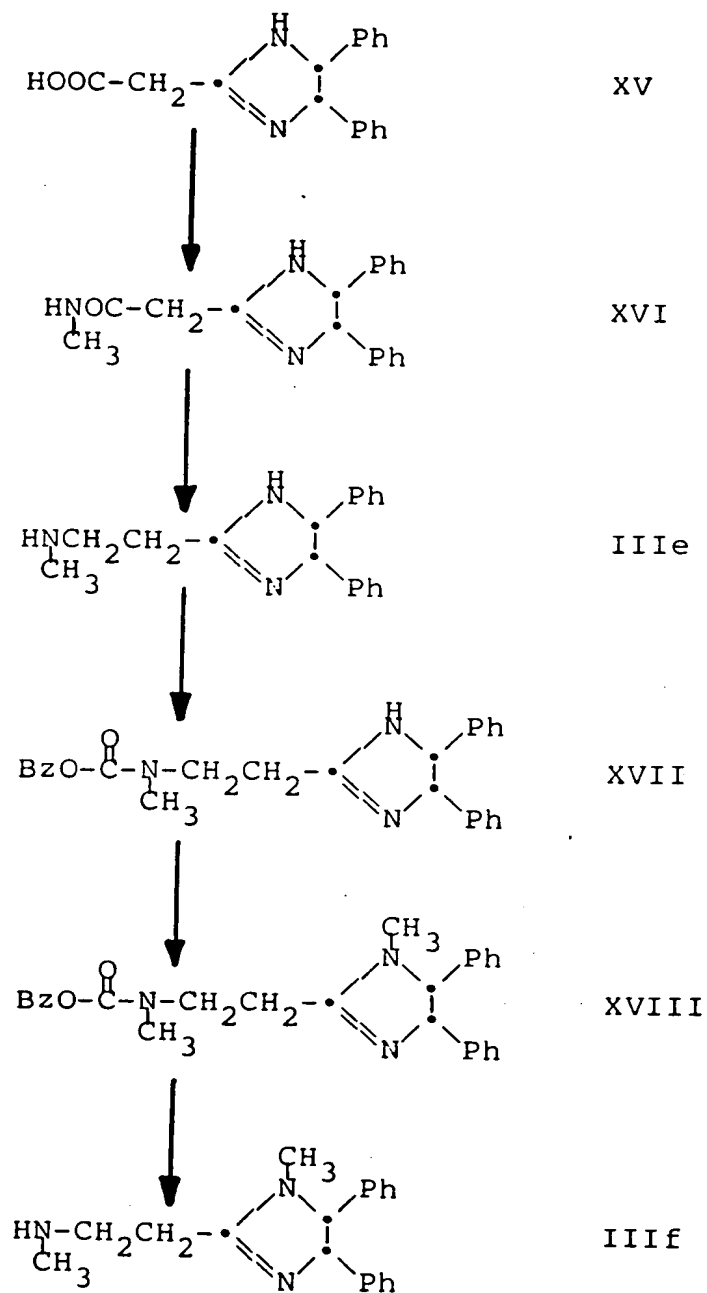
Schema I



Schema II



Schema III



Die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten mindestens ein asymmetrisches Zentrum (2-Stellung) und können deshalb als optische Antipoden oder als Racemate vorliegen. Verbindungen der Formel I, die mehr als ein
5 asymmetrisches Zentrum enthalten, liegen in der durch die Formel I angegebenen relativen Konfiguration vor. Die Racemate der Formel I können nach an sich bekannten Methoden, z.B. durch Umsetzen mit einer optisch aktiven Säure und fraktionierte Kristallisation des erhaltenes
10 Salzes in die optischen Antipoden aufgetrennt werden.

Die Verbindung der Formel I besitzen eine ausgeprägte Calcium-antagonistische Wirkung und können deshalb als Arzneimittel verwendet werden, insbesondere für die
15 Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

Die Calcium-antagonistische Wirkung sowie die blutdrucksenkenden Eigenschaften der erfindungsgemässen Verbindungen
20 können in den nachstehend beschriebenen Tests gezeigt werden:

A. ³H-Desmethoxyverapamil-Bindungsbestimmungen:

Die Bestimmung wird an partiell-gereinigten Membranen
25 vom Meerschweinchen-Herz durchgeführt. Die Reaktionsmischung (0,3 ml) besteht aus 0,2-0,8 mg Membranprotein, 2,5 nM ³H-Desmethoxyverapamil und verschiedenen Konzentrationen der Prüfsubstanzen. Die Inkubation dauert 120 Minuten bei 37°C und wird durch Verdünnung mit dem Inkubationspuffer
30 gestoppt; anschliessend erfolgt eine Filtration. Die filtergebundene Radioaktivität wird mit einem Szintillationszähler gemessen. Spezifische Bindung (d.h. rezeptorgebundene) wird als die Differenz zwischen total- und unspezifisch-gebundener Radioaktivität definiert. Die unspezifische Bindung wird
35 in Gegenwart von einem Ueberschuss nichtradioaktiven Verapamils (10 µM) bestimmt.

Die Wirksamkeit (Potenz) einer Verbindung in diesem Test wird durch den IC_{50} -Wert definiert. IC_{50} ist die Substanzkonzentration (in Mol/l), die eine halb-maximale Inhibition der spezifischen 3H -Desmethoxyverapamil-Bindung verursacht. Dieser Wert wird aus einer Konzentration-Bindungs-Kurve extrapoliert.

B. Isoliertes, perfundiertes Meerschweinchen-Herz nach Langendorff:

10

Meerschweinchen mit einem Gewicht von ungefähr 400 g werden mit Urethan (1 g/kg i.p.) betäubt, und das Herz wird rasch entfernt. Die Aorta wird kannuliert, und das Herz wird retrograd mit einer modifizierten Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung in mM perfundiert: NaCl 114,7, KCl 4,7, $MgSO_4$ 1,2, KH_2PO_4 1,5, $NaHCO_3$ 25, $CaCl_2$ 2,5 und Glukose 11,1. Die Lösung wird mit Oxycarbon (Gemisch von 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd) bei pH 7,3 und einer Temperatur von 37°C begast. Der Perfusionsdruck wird auf einem Wert von 90 cm H_2O (8,83 kPa) konstantgehalten. Ein Miller-Mikrotipkatheter-Drucktransducer (PC-350) zur Messung des linksventrikulären Drucks wird in die linke Herzkammer eingeschoben. Der gesamte Koronararterienfluss wird in einen Trichter gesammelt und mit einem elektromagnetischen Flussmeter gemessen. Alle Messparameter werden auf einem Registrierapparat aufgezeichnet (Gould, Modell 2800). Nach einer 45-minütigen Adaptierung beginnt der Versuch. Substanzen werden mit einer Geschwindigkeit von 1% der gesamten Koronarflussrate infundiert. Eine komplette Konzentrations-Wirkungskurve (10^{-10} bis $10^{-6}M$) wird für jede Substanz erstellt. Die beiden wichtigsten Messparameter sind: (1) CBF: Coronary Blood Flow (in ml/min) - die Blutflussgeschwindigkeit durch die Koronararterien und (2) dp/dt: Rate of increase in left ventricular pressure (in mmHg/sec) - die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes, als Mass für die Kontraktilitätskraft des Herzens; dieser Wert wird als % maximale Änderung vom

Ausgangswert ($\Delta\%$) pro verabreichter Dosis angegeben.

C. Hämodynamische Parameter am narkotisierten Hund:

5 Die 4 wichtigsten Messparameter (mit resp. Messeinheiten) der hämodynamischen Versuche sind: (1) CBF: Coronary Blood Flow (in ml/min) - die Blutflussgeschwindigkeit durch die Koronararterien; (2) HR: Heart Rate (in Schläge/min) - die Herzfrequenz; (3) BP: Blood Pressure (in mmHg) - der
10 Blutdruck; und (4) dp/dt; Rate of increase in left ventricular pressure (in mmHg/sec) - die Anstiegsgeschwindigkeit des linksventrikulären Druckes, als Mass für die Kontraktilitätskraft des Herzens. Die Werte werden als % maximale Aenderung vom Ausgangswert ($\Delta\%$) pro verabreichter Dosis
15 angegeben.

Dadurch bekommt man nicht nur ein Gesamtbild der Substanzwirkung, sondern auch eine Abschätzung über die potentielle Selektivität für einen bestimmten Teil des
20 Kreislaufsystems im ganzen Organismus. Nach Verabreichung eines Anästhetikums, wird der Hund intubiert und künstlich beatmet. Blut pH, pCO_2 , pO_2 und Hämoglobin werden mit einem Blut-Gas-Analysator stündlich gemessen. Der Blutdruck (systolisch und diastolisch) wird mit einer Sonde in der
25 Aorta abdominalis gemessen. Die Herzfrequenz wird mittels eines Tachometers erfasst, der vom Druckpuls ausgelöst wird. Für die anderen Messungen muss das Herz zuerst freigelegt werden, um eine Sonde in den linken Ventrikel (Herzkammer) für die Druckmessungen (dp/dt) einsetzen zu können. Der
30 Coronarblutfluss wird mit einer Fluss-Sonde an der linken Coronararterie (descendens) gemessen.

Die in diesen Tests erhaltenen Resultate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle

Verbindung	A IC ₅₀ [M]	B		C				Dosis mg/kg i.v.
		CBF IC ₅₀ [M]	dp/dt Δ %	CBF Δ %	HR Δ %	BP Δ %	dp/dt Δ %	
A	$1,3 \cdot 10^{-7}$	$4,7 \cdot 10^{-8}$	250	86	- 7	-22	25	0,3
B	$6,3 \cdot 10^{-7}$	$5,0 \cdot 10^{-8}$	216	36	0	- 6	8	0,3
C	$2,1 \cdot 10^{-7}$	$1,7 \cdot 10^{-8}$	192	62	- 9	-16	15	0,3
D	$3,2 \cdot 10^{-8}$	$1,1 \cdot 10^{-9}$	162	22	-25	-21	6	0,03
E	$1,0 \cdot 10^{-6}$	$1,0 \cdot 10^{-5}$	164	57	0	- 8	10	1
F	$3,4 \cdot 10^{-8}$	$2,8 \cdot 10^{-8}$	130	46	- 2	- 3	4	0,3
G	$1,5 \cdot 10^{-7}$	$1,8 \cdot 10^{-9}$	237	96	-15	-20	11	0,3
H	$2,8 \cdot 10^{-8}$	$2,4 \cdot 10^{-9}$	222	146	-41	-28	25	0,3
I	$1,0 \cdot 10^{-7}$	$2,2 \cdot 10^{-8}$	124	82	- 9	-14	18	0,3

- A = [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-
methoxyacetat
- 5 B = [1S,2S]-2-[2-[[7-(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]-
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-
naphthalinol
- C = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-
[methyl-[5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-
äthyl]-2-naphthylbutylcarbamat
- 10 D = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-
[methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny]hexyl]amino]äthyl]-
2-naphthylmethoxyacetat
- E = [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-N-
oxidoamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-
15 2-naphthylmethoxyacetat
- F = [1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2-benzimidazolyl)heptyl]-
methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-
2-naphthylmethoxyacetat
- G = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[3-
20 (1-methyl-4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]methylamino]-
äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat
- H = [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-
methoxyacetat
- 25 I = [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4-
[(2-benzimidazolyl)methyl]benzyl]methylamino]äthyl]-2-
naphthylmethoxyacetat

30

35

Die Verbindungen der Formel I können als Heilmittel, z.B. in Form pharmazeutischer Präparate, Verwendung finden. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z.B. in Form von Tabletten, Lacktabletten, Dragées, Hart- und Weichgelatine-
5 kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen, verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, z.B. in Form von Suppositorien, oder parenteral, z.B. in Form von Injektionslösungen, erfolgen.

10 Zur Herstellung von Tabletten, Lacktabletten, Dragées und Hartgelatine-kapseln können die Verbindungen der Formel I mit pharmazeutisch inerten, anorganischen oder organischen Excipientien verarbeitet werden. Als solche Excipientien kann man z.B. für Tabletten, Dragées und Hartgelatine-
15 kapseln, Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden.

Für Weichgelatine-kapseln eignen sich als Excipientien z.B. vegetabile Oele, Wachse, Fette, halb feste und flüssige
20 Polyole etc.

Zur Herstellung von Lösungen und Sirupen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose etc.
25

Für Injektionslösungen eignen sich als Excipientien z.B. Wasser, Alkohole, Polyole, Glycerin, vegetabile Oele etc.

Für Suppositorien eignen sich als Excipientien z.B.
30 natürliche oder gehärtete Oele, Wachse, Fette, halbflüssige oder flüssige Polyole etc.

Die pharmazeutischen Präparate können daneben noch Konservierungsmittel, Lösungsvermittler, Stabilisierungsmittel, Netzmittel, Emulgiermittel, Süßmittel, Färbemittel, Aromatisierungsmittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer, Ueberzugsmittel oder Antioxidantien ent-
35

halten. Sie können auch noch andere therapeutisch wertvolle Stoffe enthalten.

Erfindungsgemäss kann man Verbindungen der allgemeinen Formel I bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz verwenden. Die Dosierung kann innerhalb weiterer Grenzen variieren und ist natürlich in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen dürfte bei oraler Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 25 bis 150 mg einer Verbindung der allgemeinen Formel I angemessen sein, wobei aber die soeben angegebene obere Grenze auch überschritten werden kann, wenn sich dies als angezeigt erweisen sollte.

15

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung erläutern, sie jedoch in keiner Weise einschränken. Alle Temperaturen sind in Celsius Graden angegeben.

20

Beispiel 1

Ein Gemisch von 5,4 g (28,7 mMol) 2-[3-(Methylamino)-propyl]benzimidazol, 11,4 g (28,7 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 3,74 g (28,7 mMol) Hünig-Base wird 30 Minuten auf 120° erhitzt. Das Gemisch wird darauf auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wird das Lösungsmittel abgedampft, und der Rückstand an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält dabei 6,2 g (49%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, $[\alpha]_{589}^{20} = +41,2^{\circ}$ (c = 0,8%; Methanol).

35

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-[3-(Methylamino)-propyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

22,8 g (91 mMol) 4-[1-(Benzyloxy)-N-methylformamido]-
5 buttersäure werden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst. Das
Gemisch wird abgekühlt, und 13 ml (128 mMol) Triäthylamin
und 12 ml (91,5 mMol) Chlorameisensäureisobutylester werden
bei -15° zugetropft. Nach 2,5 Stunden werden 10,3 g (95
mMol) o-Phenylendiamin in 85 ml Tetrahydrofuran bei -10°
10 innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Nach 1-stündigem Rühren
bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel unter vermindertem
Druck abgedampft. Darauf wird Wasser zugegeben und mit
Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit
gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättig-
15 ter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Nach dem Trocknen
über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels erhält
man 27,05 g eines Rohprodukts, welches an Silicagel mit
Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert wird.
Dabei erhält man 20,1 g (71%) Benzyl [3-[(2-aminophenyl)car-
20 bamoyl]propyl]methylcarbammat.
MS: M⁺ 341.

20,1 g (59 mMol) Benzyl [3-[(2-aminophenyl)-carbamoyl]-
propyl]methylcarbammat werden in 450 ml Toluol gelöst und mit
25 7 g (37 mMol) p-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsge-
misch wird danach während 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt,
wobei das gebildete Wasser mittels eines Wasserabscheiders
aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird. Nach dem Eindampfen
und Lösen des Rückstandes in Essigester wird zweimal mit
30 gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und zweimal
mit gesättigter wässriger Kochsalzlösung gewaschen. Die
organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und
eingedampft. Chromatographie des Rohprodukts an Silicagel
mit Essigester als Eluierungsmittel liefert 11 g (58%)
35 Benzyl [3-(2-benzimidazolyl)propyl]methylcarbammat, Smp.
83-86°.

11,0 g (34 mMol) Benzyl [3-(2-benzimidazolyl)propyl]-methylcarbamat werden in 150 ml Methanol in Gegenwart von 2,5 g Palladium auf Kohle (5%ig) als Katalysator mit Wasserstoff reduziert. Dabei erhält man 5,45 g (85%) 2-[3-(Methylamino)propyl]benzimidazol, Smp. 134-136°.

Beispiel 2

6,2 g (14,6 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)-propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol werden in 50 ml Chloroform gelöst. Dazu gibt man bei 0° 2,5 ml (15 mMol) N-Aethyldiisopropylamin und 5 ml (55 mMol) Methoxyacetylchlorid. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und danach mit 100 ml 1N Natronlauge versetzt und mit Chloroform extrahiert. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdampfen des Lösungsmittels wird der Rückstand an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Dabei werden 6,2 g eines Oels erhalten, welche in 30 ml Aethanol gelöst und mit 15 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt werden. Darauf wird das Reaktionsgemisch eingedampft, und der Rückstand aus Aethanol/Diäthyläther kristallisiert. Man erhält dabei 5,4 g (65%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 128°.

Beispiel 3

Ein Gemisch von 4,2 g (10,35 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 4,5 g (20,7 mMol) 2-[5-(Methylamino)pentyl]benzimidazol wird 30 Minuten auf 100° erhitzt. Danach werden zunächst 100 ml Chloroform, dann nach dem Abkühlen 100 ml Aether und schliesslich 100 ml 1N wässrige Salzsäure zugegeben. Nach 30-minütigem Rühren des Reaktionsgemisches wird mit konzentrierter wässriger Natronlauge basisch

gestellt, und die organische Phase abdekantiert, getrocknet und eingedampft. Nach dem Chromatographieren an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol erhält man 2,7 g (58,2%) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-
5 -1-isopropyl-2-naphthalinol, $[\alpha]_{589}^{20} = +36,8^{\circ}$ (c= 0,25; Methanol).

Beispiel 4

10

6 g (13,2 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, 20 ml Methoxyessigsäureanhydrid und 1,05 g (13,3 mMol) Pyridin werden unter Rühren auf 70°
15 erhitzt. Nach 2 Stunden wird abgekühlt und mit 500 ml 3N Natronlauge und 500 ml Methylenchlorid versetzt und kräftig gerührt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird in Aethanol gelöst und mit 16 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem
20 Aether versetzt. Nach dem Eindampfen und Kristallisieren aus Aethanol/Aether erhält man 6,2 g (78,5%) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 196-198°.

25

Beispiel 5

In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 3 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

30

- Ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 2-[4-(Methylamino)butyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-[[4-(2-Benzimidazolyl)butyl]methylamino]äthyl]
35 -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, MS: M⁺ 437;

- 5 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
2-[7-(Methylamino)heptyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-
-[[7 -(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol
-dihydrochlorid, $[\alpha]_{589}^{20} = +32,9^{\circ}$ (c= 1%;
Methanol);
- 10 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
2-[11-(Methylamino)undecyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-
-[2-[[11 -(2-Benzimidazolyl)undecyl]methylamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol;
- 15 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
5,6-Dimethyl-2-[7-(methylamino)heptyl]benzimidazol das
[1S,2S]-2-[2-[[7-(5,6-Dimethyl -2-benzimidazolyl)-
heptyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-
20 -isopropyl-2-naphthalinol, $[\alpha]_{589}^{20} = +33,6^{\circ}$ (c=
0,5%; Methanol);
- 25 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
2-[5-(Dodecylamino)pentyl]benzimidazol das [1S,2S]-2-[2-
-[[5 -(2-Benzimidazolyl)pentyl]dodecylamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,
MS: M⁺ 606;
- 30 - ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
2-[7-(Methylamino)heptyl-1H-imidazo[4,5-c]pyridin das
[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[7-
-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl)heptyl]methylamino]äthyl]
35 -2-naphthalinol, MS: M⁺ 480.

Die als Ausgangsstoffe eingesetzten Benzimidazolderivate wurden in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben hergestellt.

5

Beispiel 6

In analoger Weise wie in den Beispielen 2 und 4 beschrieben wurden durch Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

10

- [1S,2S]-2-[2-[[4 -(2-Benzimidazolyl)butyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,
[α]₅₈₉²⁰ = +28,6° (c= 1%; Methanol);

15

- [1S,2S]-2-[2-[[7 -(2-Benzimidazolyl)heptyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,
[α]₅₈₉²⁰ = +25,4° (c= 1%; Methanol);

20

- [1S,2S]-2-[2-[[11 -(2-Benzimidazolyl)undecyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,
[α]₅₈₉²⁰ = +23,7° (c= 1%; Methanol);

25

- [1S,2S]-2-[2-[[7 -(5,6-Dimethyl-2-benzimidazolyl)-heptyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,
(1:1,85), [α]₅₈₉²⁰ = +26,5° (c= 1%; Methanol);

30

- [1S,2S]-2-[2-[[5 -(2-Benzimidazolyl)pentyl]dodecylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid,
[α]₅₈₉²⁰ = +22,0° (c= 0,25%; Methanol);

35

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-[2-[[7-(1H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-yl)heptyl]methyl-

amino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat -dihydrochlorid,
Smp. 112-115°.

Beispiel 7

5

0,79 g (3,8 mMol) 2-[3-(Methylamino)propyl]benzthiazol,
1,54 g (3,8 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und
0,49 g (3,8 mMol) Hünig-Base werden 2,5 Stunden bei 120°
10 gerührt. Nach dem Abkühlen und Lösen des Niederschlags mit
wenig Methylenchlorid wird die Reaktionslösung an Silicagel
mit einem 12:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol
chromatographiert. Dabei erhält man 1,12 g (76%) [1S,2S]-2-
-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-
15 -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, MS: M⁺ 440.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden die
folgenden Verbindungen hergestellt:

20 - Ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und
2-[5-(Methylamino)pentyl]benzthiazol das [1S,2S]-2-[2-
-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,
25 MS: M⁺ 468;

- ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-
-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und
2-[7-(Methylamino)heptyl]benzthiazol das [1S,2S]-2-[2-
30 -[[7-(2-Benzthiazolyl)heptyl]methylamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol,
MS: M⁺ 496.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 2-[3-(Methylamino)-
35 propyl]benzthiazol wurde wie folgt hergestellt:

5,0 g (19,9 mMol) 4-[1-(Benzyloxy)-N-methylformamido]-
buttersäure werden in 175 ml Tetrahydrofuran gelöst. Zu der
auf -20° gekühlten Lösung werden 2,95 ml (2,1 g; 24 mMol)
Triäthylamin und 2,95 ml (22 mMol) Chlorameisensäureiso-
5 butylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird danach
1 Stunde bei dieser Temperatur gerührt. Dann werden 2,45 g
(19,6 mMol) 2-Aminothiophenol zugegeben und das Reaktionsge-
misch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Darauf werden
250 ml Wasser zugegeben und wird mit Essigester extrahiert.
10 Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet
und unter vermindertem Druck eingedampft. Nach Chromatogra-
phie an Silicagel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von
Essigester und Hexan erhält man 1,7 g (25,1%) Benzyl
[3-(2-benzthiazolyl)propyl]methylcarbamate als Öl, MS: M⁺
15 340.

1,7 g (4,99 mMol) Benzyl [3-(2-benzthiazolyl)propyl]-
methylcarbamate werden in 40%igem Bromwasserstoff in Essig-
säure bei 0° gelöst und 20 Stunden bei Raumtemperatur
20 gerührt. Darauf werden 60 ml Äther zugegeben, und nach
1,5 Stunden der gebildete Niederschlag abfiltriert. Nach
Waschen des kristallinen Niederschlags mit Äther und
Trocknen erhält man 1,71 g (93,1%) 2-[3-(Methylamino)-
propyl]benzthiazol-dihydrobromid, Smp. 196-197°.

25

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden die
folgenden Verbindungen hergestellt:

- 30 - 2-[5-(Methylamino)pentyl]benzthiazol, MS: M⁺ 234;
- 2-[7-(Methylamino)heptyl]benzthiazol, MS: M⁺ 262.

Beispiel 8

35 1,12 g (2,54 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)-
propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-
-isopropyl-2-naphthalinol werden in 0,2 g Pyridin gelöst.

Dazu werden 5 ml Methoxyessigsäureanhydrid gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden auf 60° erwärmt. Danach gibt man 100 ml 1N Natronlauge bei 0° zu und extrahiert mit 100 ml Essigester. Die organische Phase wird mit Magnesiumsulfat getrocknet, 5 filtriert und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel unter Verwendung eines 30:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Man erhält dabei 0,9 g eines öligen Produktes, welches in Essigester gelöst und mit 2 ml mit 10 Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt wird. Nach dem Eindampfen auf 20 ml werden 40 ml Aether zugeführt und das Reaktionsgemisch 1 Stunde gerührt. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält dabei 0,9 g (64,5%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzthiazolyl)-15 propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 130-134°.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurden durch 20 Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-
äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl
25 -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid (5:8),
[α]₅₈₉²⁰ = +27,4° (c= 0,5%; Methanol);

- [1S,2S]-2-[2-[[7-(2-Benzthiazolyl)heptyl]methylamino]-
äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl
30 -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid (4:5),
[α]₅₈₉²⁰ = +25,8° (c= 1%; Methanol).

Beispiel 9

35 In analoger Weise wie in den Beispielen 1 und 4 beschrieben wurde ausgehend von der (S)-6-[1-(Benzyloxy)-N-methylformamido]heptansäure via das [1S,2S]-2-[2-[(S)-5

-(2-Benzimidazolyl)-1-methylpentyl]methyldamino]äthyl]
-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol das
[1S,2S]-2-[2-[[[(S)-5 -(2-Benzimidazolyl)-1-methylpentyl]-
methyldamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl
5 -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid hergestellt.
[α]₅₈₉²⁰ = +20,0° (c= 0,7%; Methanol).

Die als Ausgangsstoff eingesetzte (S)-6-[1-(Benzyloxy)-
-N-methylformamido]heptansäure wurde wie folgt hergestellt:

10

200 g (1,39 Mol) 6-Oxoheptansäure werden in 1,2 l
Methylenchlorid gelöst. Bei -20° werden 14 ml konzentrierte
Schwefelsäure zugegeben. Dann kondensiert man bei -40° 0,6 l
(6,3 Mol) Isobutylen und lässt es darauf in den Reaktions-
15 kolben destillieren. Danach lässt man das Reaktionsgemisch
6 Tage bei Raumtemperatur unter Rückfluss des Reagens
reagieren. Danach gibt man einen Liter gesättigte wässrige
Natriumbicarbonatlösung unter Rühren zu. Die wässrige Phase
wird mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organi-
20 schen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und
unter vermindertem Druck eingedampft. Dabei erhält man
268,0 g (1,338 Mol; 96,4%) tert.-Butyl-6-oxoheptanoat,
welche zusammen mit 162,1 g (1,338 Mol) (S)-(-)-1-Phenyl-
äthylamin und 5,8 g (30,5 mMol) p-Toluolsulfonsäure in 1,9 l
25 Toluol unter gleichzeitiger Wasserabscheidung 12 Stunden zum
Rückfluss erhitzt werden. Nach dem Eindampfen des Lösungs-
mittels erhält man 395,5 g (1,3 Mol; 97,4%) tert.-Butyl-
-(E/Z)-6-[[[(R)- α -methylbenzyl]imino]heptanoat, welche in
7 l Methanol gelöst werden. Dazu gibt man 43 g Raney-Nickel
30 und hydriert bei 10 bar während 24 Stunden. Danach filtriert
man und dampft das Lösungsmittel ein. Die erhaltenen 378,5 g
eines Oels werden in 1,1 l Essigester gelöst und bei 0° mit
130 ml 10N äthanolischer Salzsäure versetzt. Nach 1-stündi-
gem Rühren bei 0° werden die gebildeten Kristalle abfil-
35 triert und getrocknet. Durch dreimaliges Umkristallisieren
der erhaltenen 282 g Kristalle aus Essigester erhält man
172,7 g (38,9%) tert.-Butyl-(S)-6-[[[(S)- α -methylbenzyl]-

amino]hexanoat -hydrochlorid, Smp. 154-156°.

160 g (0,648 Mol) des obigen Hydrochlorids werden in 2,4 l Aethanol gelöst und in Gegenwart von 20 g Palladium auf Kohle (5%ig) bei 10 bar hydriert. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel eingedampft, und der Rückstand aus 560 ml Essigester und 240 ml Hexan kristallisiert. Man erhält dabei 101 g (90,8%) tert.-Butyl(S)-6-aminoheptanoat-hydrochlorid, Smp. 107-109°.

10

89 g (374 mMol) tert.-Butyl(S)-6-aminoheptanoat-hydrochlorid werden in 1,3 l Methylenchlorid gelöst. Die Lösung wird mit Chlorwasserstoffsäure gesättigt und 4 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach Abfiltrieren und Trocknen des gebildeten Niederschlags erhält man 60,8 g (89,5%) (S)-6-Aminoheptansäure-hydrochlorid, Smp. 157-160°.

Zu 30 g (166 mMol) (S)-6-Aminoheptansäure-hydrochlorid in 57 ml Wasser gibt man 57 ml 4N wässrige Natronlauge und tropft danach gleichzeitig bei 10° 92 ml 4N wässrige Natronlauge und 42 ml (294 mMol) Chlorameisensäurebenzylester so zu, dass der pH-Wert immer zwischen 10 und 12 liegt. Nach dem Ausfallen des Rohprodukts wird weitere 2 Stunden bei 0° gerührt. Danach werden 300 ml Wasser zugefügt, und das Reaktionsgemisch mit Aether extrahiert. Die wässrige Phase wird dann mit 20 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchloridphase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Die erhaltenen Kristalle werden aus Chloroform/Hexan umkristallisiert, wobei man 33,1 g (72%) (S)-6-[1-(Benzyloxy)-formamido]heptansäure erhält, Smp. 82-83°.

Zu einer Suspension von 3,05 g 55%igem Natriumhydrid (70 mMol) in 200 ml Dimethylformamid gibt man 6,5 g (23 mMol) (S)-6-[1-(Benzyloxy)formamido]heptansäure zu und lässt 30 Minuten bei 40° reagieren. Danach werden 13 g (90 mMol) Methyljodid zugetropft, und das Reaktionsgemisch 1 Stunde

35

auf 70° erhitzt. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels werden 120 ml 1N wässrige Natronlauge und 120 ml Aethanol zugegeben, und das Reaktionsgemisch 30 Minuten zum Rückfluss erhitzt. Danach wird auf die Hälfte eingedampft, 100 ml
5 gesättigte wässrige Natriumbicarbonatlösung zugegeben und mit Essigester extrahiert. Die wässrige Phase wird angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand (5 g) wird an Silicagel mit einem 12:1-Gemisch
10 von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert, wobei man 3,5 g (52,2%) (S)-6-[1-(Benzyloxy)-N-methylformamido]-heptansäure erhält, MS: M^+ 293.

Beispiel 10

15 Ein Gemisch von 1,4 g (3,33 mMol) 2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-p-toluolsulfonat und 1,63 g (6,66 mMol) 2-[7-(Methylamino)-heptyl]benzimidazol wird 30 Minuten auf 100° erhitzt. Das
20 Gemisch wird danach auf 100 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Essigester extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und unter vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand an Silicagel mit einem
25 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert. Man erhält dabei ein gelbliches Öl (1 g), welches in 20 ml Aethanol gelöst und mit 2 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt wird. Dann wird unter
30 vermindertem Druck eingedampft, und der Rückstand aus Essigester/Aethanol/Aether kristallisiert und getrocknet, wobei man 0,7 g (37,2%) [1S,2S]-2-[2-[[7-(2-Benzimidazolyl)-heptyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxynaphthalinol-dihydrochlorid erhält, Smp. 179-181°.

35 Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-

-p-toluolsulfonat wurde wie folgt hergestellt:

Ein Gemisch von 5,04 g (20 mMol) 6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl-2 β -naphthyläthanol, 6,13 g (22 mMol) Triphenylchlormethan und 50 ml Pyridin wird 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 500 ml Eiswasser gegossen und mit 400 ml Aether extrahiert. Die Aetherextrakte werden mit 400 ml 1N wässriger Salzsäure, 400 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 400 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Magnesiumsulfat wird der Aether unter vermindertem Druck abgedampft. Man erhält 8,25 g (83%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-(trityloxy)-äthyl]-2-naphthalinol. 8 g (16,2 mMol) dieser Verbindung werden in 300 ml Tetrahydrofuran gelöst und bei -20° mit frisch zubereiteten 35,6 mMol Lithiumdiisopropylamid versetzt. Danach werden 9,2 g (64,8 mMol) Methyljodid zugegeben, und das Reaktionsgemisch 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eiswasser gegossen und mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abgedampft. Nach dem Chromatographieren an Silicagel unter Verwendung eines 1:2-Gemisches von Methylenchlorid und Hexan und Umkristallisation aus Hexan erhält man 4,15 g (54,7%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-[2-(trityloxy)äthyl]-naphthalinol, Smp. 132-134°.

4,15 g (8,16 mMol) der obigen Verbindung werden mit 15 ml mit Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether bei 0° 2 Stunden stehengelassen. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels und Chromatographieren des Rückstandes an Silicagel unter Verwendung eines 1:2-Gemisches von Essigester und Hexan erhält man 1,0 g (47%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-methoxy-2-naphthyläthanol, $[\alpha]_{589}^{20} = +65,6^{\circ}$ (c= 0,25%; Methanol).

0,98 g (3,7 mMol) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-methoxy-2-naphthyläthanol werden in 6 ml Pyridin gelöst und bei 0° 1 Stunde mit 1,06 g (5,6 mMol) Toluol-4-sulfochlorid reagieren gelassen. Das Reaktionsgemisch wird danach auf 100 ml Wasser gegossen und mit 200 ml Aether extrahiert. Der Aetherextrakt wird mit 100 ml 1N wässriger Salzsäure, 100 ml gesättigter wässriger Natriumbicarbonatlösung und 100 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung über Magnesiumsulfat und Eindampfen des Lösungsmittels erhält man 1,50 g (97,4%) 2-[[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-methoxy-2-naphthyl]äthyl-p-toluolsulfonat, $[\alpha]_{589}^{20} = +42,6^{\circ}$ (c= 0,5%; Methanol).

15

Beispiel 11

Eine Suspension von 436 mg (10 mMol) 55%igem Natriumhydrid in 20 ml Tetrahydrofuran werden 2,0 g (4,43 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzimidazolyl)pentyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol gelöst in 30 ml Tetrahydrofuran gegeben. Nach 45-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 1,42 g (10 mMol) Methyljodid zugegeben. Nach einer weiteren Stunde werden Wasser und Methylenchlorid zugegeben, und das Reaktionsgemisch kräftig geschüttelt. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an Silicagel mit einem 6:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol chromatographiert, wobei man 1,2 g (60%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2 -[2-[methyl-[5-(1-methyl-2 -benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthalinol erhält, MS: M^{+} 465.

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde durch Umsetzen mit Dodecyljodid das [1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2-benzimidazolyl)heptyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol hergestellt.

Beispiel 12

Ein Gemisch von 1,2 g (2,58 mMol) [1S,2S]-6-Fluor-
-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2 -[2-[methyl-[5-(1-methyl-2
5 -benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthalinol, 206 mg
(2,6 mMol) Pyridin und 4 ml Methoxyessigsäureanhydrid wird
2 Stunden auf 70° erhitzt. Danach gibt man 100 ml 3N
wässrige Natronlauge zu und extrahiert mit 100 ml Methylen-
chlorid. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat
10 getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird an Silicagel
unter Verwendung eines 15:1-Gemisches von Methylenchlorid
und Methanol chromatographiert. Die erhaltenen 550 mg eines
Oels werden in 50 ml Essigester gelöst und mit 1 ml mit
Chlorwasserstoffsäure gesättigtem Aether versetzt. Nach dem
15 Eindampfen des Lösungsmittels kristallisiert man aus Essig-
ester/Aether, wobei man 600 mg (41%) [1S,2S]-6-Fluor-
-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2 -[2-[methyl-[5-(1-methyl-2
-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat
-dihydrochlorid erhält, Smp. 203-205°.

20

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde das
[1S,2S]-2-[2-[[7-(1-Dodecyl-2 -benzimidazolyl)heptyl]methyl-
amino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-
-2-naphthylmethoxyacetat -dihydrochlorid hergestellt,
25 $[\alpha]_{589}^{20} = +20,4^{\circ}$ (c= 0,9%; Methanol).

Beispiel 13

0,425 g (1 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(-2 -Benzimidazolyl)-
30 propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-
-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat werden in 60 ml Methanol
gelöst und anschliessend mit 10 ml 6%igem Wasserstoffperoxyd
und 50 mg (0,15 mMol) Natriumwolframat versetzt. Nach
20-stündigem Rühren bei Raumtemperatur gibt man 100 mg
35 Platin auf Kohle (5%ig) in 2 ml Wasser zu und rührt eine
weitere Stunde. Darauf filtriert man, konzentriert das
Filtrat, verdünnt mit wenig Methylenchlorid, und chromato-

graphiert das Gemisch an Silicagel mit einem 15:1-Gemisch von Methylenchlorid und Methanol als Eluierungsmittel. Man erhält dabei 0,18 g (35,2%) eines ersten Diastereomeren von [1S,2S]-2-[2-[[3-(2 -Benzimidazolyl)propyl]methyl-N-oxido-amino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylmethoxyacetat mit einem R_f -Wert von 0,33, $[\alpha]_{589}^{20} = +39,4^\circ$ (c= 0,5%; Methanol), und 0,276 g (54%) eines zweiten Diastereomeren der genannten Verbindung mit einem R_f -Wert von 0,26 (Methylenchlorid/Methanol 6:1), $[\alpha]_{589}^{20} = +34,8^\circ$ (c= 0,5%; Methanol).

Beispiel 14

5,0 g (12,3 mMol) 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl -2 β -naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 4,0 g (24,6 mMol) 2-Methylaminobenzthiazol werden 30 Minuten auf 120° erhitzt. Danach werden 50 ml eines 12:1-Gemisches von Methylenchlorid und Methanol zugegeben, und das Reaktionsgemisch mittels Säulenchromatographie an Silicagel unter Verwendung eines 1:1-Gemisches von Hexan und Essigester als Eluierungsmittel gereinigt und isoliert. Man erhält auf diese Weise 3,22 g (65,7%) [1S,2S]-2-[2-[(2 -Benzthiazolyl)methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthalinol, Smp. 102-103°.

Beispiel 15

6,1 g (15 mMol) [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl -2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 6,8 g (30 mMol) 1-[2-(Methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid werden in einem Gemisch von 30 ml Dimethylformamid und 30 ml N-Aethyldiisopropylamin 4,5 Stunden bei 130° gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 600 ml Eiswasser gegossen und mit 700 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an 150 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-10% Isopropanol

als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 5,2 g (72%) 1-[2-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]äthyl] -2-benzimidazolinon als Oel erhält.

5

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[2-(Methylamino)-äthyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid wurde wie folgt hergestellt:

10 Zu 24,8 g (150 mMol) 2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthanol, gelöst in 250 ml abs. Tetrahydrofuran werden bei 0-5° 93,8 ml (150 mMol) einer n-Butyllithium-Lösung (ca. 1,6M in Hexan) getropft. Nach 15-minütigem Rühren bei 0° werden 11,7 ml (150 mMol) Methansulfochlorid in 50 ml Tetrahydro-
15 furan bei einer Temperatur zwischen 0 und 5° zugetropft, und das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 0° gerührt.

5,8 g (133 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und in 40 ml
20 Dimethylformamid suspendiert. Anschliessend werden 23,1 g (132,5 mMol) 1-(1-Methylvinyl)benzimidazolin-2-on in 90 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch 15 Minuten weiter gerührt.

25 Dieses Reaktionsgemisch wird bei 0° zu der weiter oben beschriebenen Reaktionslösung getropft. Danach wird auf 70° erwärmt und 3 Stunden gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser
30 gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird an 500 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-5% Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert, wobei man 26,8 g (63%) 1-(1-Methylvinyl)-
35 -3-[2-(N-benzyl-N-methylamino)äthyl] -2-benzimidazolinon als Oel erhält.

26,5 g (82,5 mMol) der oben genannten Verbindung werden in 265 ml Aethanol gelöst, unter Rühren mit 26,5 ml konzentrierter wässriger Salzsäure versetzt und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen des Reaktionsgemisches auf 5° kristallisiert 1-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon in Form des Hydrochlorids aus, Smp. 107-109°; Ausbeute 24,2 g (92%).

22,9 g (72 mMol) 1-[2-(N-Benzyl-N-methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid werden in 250 ml Methanol gelöst, mit 2,5 g Palladium auf Kohle (10%ig) versetzt und 90 Minuten bei Raumtemperatur hydriert. Der nach dem Filtrieren und Einengen erhaltene Rückstand wird aus Methanol/Aether umkristallisiert, wobei man 15,5 g (94%) 1-[2-(Methylamino)äthyl]-2-benzimidazolinon-hydrochlorid erhält, Smp. 177-180°.

Beispiel 16

4,57 g (10,7 mMol) 1-[2-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]äthyl]-2-benzimidazolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, mit 2,2 ml Pyridin und 7,0 g (43 mMol) Methoxyessigsäureanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter Eiskühlung mit 30 ml 3N Natronlauge versetzt und 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingeengt. Dabei erhält man 6,9 g eines Oels (N,O-diacyliertes Produkt), welche in 30 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur mit 11,5 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt werden. Nach 30-minütigem Rühren wird das Gemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, mit einem Äquivalent Chlorwasserstoffsäure in

Methanol versetzt, erneut eingedampft und schliesslich aus Methanol/Aether umkristallisiert. Dabei erhält man 3,9 g (72%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl[-2-(2-oxo-1-benzimidazoliny]äthyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid, Smp. 130-133° (Zers.); $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$ (c= 1%; Methanol).

Beispiel 17

10 In Analogie zu Beispiel 15 wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat mit 1-[6-(Methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-
15 -naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[6-(Methylamino)-hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

20

Zu 32,7 g (150 mMol) Di-tert.-Butyldicarbonat in 100 ml Methanol werden 17,6 g (150 mMol) 6-Amino-1-hexanol gelöst in 50 ml Methanol bei Raumtemperatur getropft. Nach 4-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch
25 eingedampft, wobei 36,6 g tert.-Butyl (6-hydroxyhexyl)carbammat als Oel erhalten wird, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

30 34,8 g tert.-Butyl (6-hydroxyhexyl)carbammat werden in 250 ml Methylenchlorid gelöst und bei 0° mit 24,0 ml (174 mMol) Triäthylamin versetzt. Anschliessend werden bei -60° innerhalb von 15 Minuten 12,9 ml (166 mMol) Methansulfchlorid in 50 ml Methylenchlorid zugetropft, und das Reaktionsgemisch anschliessend bei -60° 90 Minuten gerührt.
35 Danach wird die Reaktionslösung auf 600 ml Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magne-

siumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei erhält man 58,6 g tert.-Butyl [6-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamate als Öl, das ohne Reinigung weiterverarbeitet wird.

5 5,9 g (135 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion
in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und an-
anschliessend mit 100 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu
dieser Suspension werden 22,3 g (128 mMol) 1-(1-Methyl-
vinyl)benzimidazolin-2-on in 100 ml Dimethylformamid bei
10 Raumtemperatur getropft. Nach 2-stündigem Rühren bei
Raumtemperatur werden 55,0 g tert.-Butyl [6-[(methylsul-
fonyl)oxy]hexyl]carbamate in 100 ml Dimethylformamid zuge-
tropft, und das Reaktionsgemisch 18 Stunden bei Raumtempera-
tur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Wasser
15 gegossen und mit 750 ml Methylenchlorid extrahiert. Der
organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kalium-
carbonat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene
Rückstand wird an 950 g Silicagel mit Methylenchlorid/Hexan,
Methylenchlorid und einem 95:5-Gemisch von Methylenchlorid
20 und Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert,
wobei man 45,3 g tert.-Butyl [6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo
-1-benzimidazoliny]hexyl]carbamate als Öl erhält.

25 5,3 g (121 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion
in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und an-
anschliessend mit 100 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu
dieser Suspension werden 45,0 g (121 mMol) tert.-Butyl
[6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo -1-benzimidazoliny]hexyl]car-
bamate in 100 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur
30 getropft, und das Reaktionsgemisch 90 Minuten bei dieser
Temperatur gerührt. Anschliessend werden 9,0 ml (155 mMol)
Methyljodid in 50 ml Dimethylformamid bei 10° zugetropft,
und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei 10° und 16 Stunden bei
Raumtemperatur gerührt. Danach wird die Reaktionslösung auf
35 800 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid
extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über
Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene

Rückstand wird an 500 g Silicagel mit Hexan/Essigester (4:1 und 1:1) chromatographiert, wobei man 39,1 g tert.-Butyl methyl-[6-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo -1-benzimidazoliny]-hexyl]carbamat als Oel erhalten werden.

5

38,8 g (100 mMol) der zuletzt genannten Verbindung werden in 300 ml abs. Aethanol gelöst, unter Rühren mit 40 ml konz. wässriger Salzsäure versetzt und 75 Minuten zum Rückfluss erwärmt. Nach dem Abkühlen auf 40° wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingeengt und auf 500 ml Eiswasser gegossen. Die wässrige Phase wird unter Zugabe von konzentrierter wässriger Ammoniaklösung auf pH 8-9 eingestellt und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen und anschliessend 15 verworfen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit 3N wässriger Natronlauge auf pH 10-11 eingestellt und sechsmal mit je 150 ml Methylenchlorid/Isopropanol (4:1) extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 21,6 g 1-[6-(Methylamino)-20 hexyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhält.

Beispiel 18

In Analogie zu Beispiel 17 wurde durch Umsetzen von 25 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-Methyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-[[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -3-methyl-2-benzimidazolinon als Oel erhalten. 30

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-Methyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

35

Zu 10,0 g (40,4 mMol) 1-[6-(Methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon in 150 ml Methanol wird bei Raumtemperatur eine

Lösung von 9,7 g (44,5 mMol) Di-tert.-butyldicarbonat in 50 ml Methanol getropft, und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 6,9 ml (49,5 mMol) Triäthylamin und weitere 9,7 g Di-tert.-butyldicarbonat in 50 ml Methanol zugegeben und weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 200 ml Wasser gegossen und mit 400 ml Methylenchlorid extrahiert. Die Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 14,1 g tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny)hexyl]-carbammat als Oel erhält.

2,6 g (59,6 mMol) einer 55%igen Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl werden mit Hexan ölfrei gewaschen und anschließend mit 30 ml Dimethylformamid überschichtet. Zu dieser Suspension werden 13,8 g (39,7 mMol) tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny)hexyl]carbammat in 90 ml Dimethylformamid innerhalb von 20 Minuten bei Raumtemperatur getropft. Nach 90-minütigem Rühren bei Raumtemperatur werden 6,2 ml (99,3 mMol) Methyljodid in 30 ml Dimethylformamid bei Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch weitere 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Zur Aufarbeitung wird auf 200 ml Wasser gegossen und mit 300 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird mit Methylenchlorid und Methylenchlorid/Isopropanol (99:1 und 98:2) an 110 g Silicagel chromatographiert, wobei man 9,0 g tert.-Butyl methyl-[6-(3-methyl-2-oxo-1-benzimidazoliny)hexyl]carbammat als Oel erhält.

In Analogie zu Beispiel 17, letzter Absatz, wurde aus der oben erhaltenen Verbindung das 1-Methyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Beispiel 19

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
5 -hydroxy-1-isopropyl -2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-[p-[4-(Methylamino)butyl]phenyl]imidazol das [1S,2S]-6-
-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4-[p -(imida-
zol-1-yl)phenyl]butyl]methylamino]äthyl] -2-naphthalinol als
Oel erhalten.

10

Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1-[p-[4-(Methyl-
amino)butyl]phenyl]imidazol wurde wie folgt hergestellt:

A) 53,1 g (116 mMol) [2-(m-Dioxan-2-yl)äthyl]triphenylphos-
15 phoniumbromid werden in 160 ml Tetrahydrofuran suspendiert
und bei -25° innerhalb von 15 Minuten mit 77,3 ml (116 mMol)
n-Butyllithium-Lösung (ca. 1,5M in Hexan) versetzt. Danach
wird 15 Minuten bei -25° gerührt. Anschliessend werden 10 ml
eines Gemisches von Tetrahydrofuran und 1,3-Dimethyl-
20 -3,4,5,6-tetrahydro-2-(1H)-pyrimidinon (1:1) zugegeben,
weitere 5 Minuten bei -25° gerührt und dann innerhalb von
30 Minuten bei -25° mit 20 g (116 mMol) p-Imidazol-1-yl-
-benzaldehyd in 180 ml Tetrahydrofuran/1,3-Dimethyl-3,4,5,6-
-tetrahydro -2-(1H)-pyrimidinon (1:1) versetzt. Nach
25 beendeter Zugabe wird das Reaktionsgemisch auf Raumtempera-
tur erwärmt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gerührt.
Danach wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen
und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylen-
chloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsul-
30 fat getrocknet und eingedampft. Dabei werden 42,2 g eines
halbkristallinen Produkts erhalten, das in 600 ml Methanol
gelöst und in Gegenwart von 18 g Palladium auf Kohle (5%ig)
erschöpfend hydriert wird. Nach dem Abfiltrieren des Kataly-
sators und Eindampfen des Filtrates erhält man 36,6 g eines
35 halbkristallinen Rückstandes, der seinerseits in 700 ml
Methanol gelöst, mit 22,4 g p-Toluolsulfonsäuremonohydrat
versetzt und 2,5 Stunden zum Rückfluss erhitzt wird. Nach

dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der pH-Wert mit 36 g Natriumcarbonat auf 7 eingestellt, das Reaktionsgemisch eingedampft, der Rückstand auf 500 ml Wasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Methylenchlorid-
5 extrakt wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man 36,1 g eines halbkristallinen Rückstandes erhält. Dieser wird in 400 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 110 ml 3N wässriger Salzsäure versetzt, 3 Stunden bei Raumtemperatur
10 gerührt und anschliessend unter vermindertem Druck eingengt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 500 ml Eiswasser gegossen und dreimal mit je 200 ml Aether extrahiert. Die wässrige Phase wird anschliessend mit Kaliumcarbonat auf pH 9 eingestellt und mit 600 ml Methylenchlorid extrahiert. Der
15 Methylenchloridextrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 240 g Silicagel mit Methylenchlorid und 0-5% Isopropanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Dabei erhält man 13,2 g (53%) 4-[p-(Imidazol-1-yl)phenyl]butanal als Oel.

20

B) 37,8 g (558 mMol) Methylamin-hydrochlorid werden in 200 ml Methanol gelöst und hierauf mit 45,8 g (558 mMol) Natriumacetat und 3,9 g (62,1 mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt. Das Reaktionsgemisch wird während 15 Minuten bei
25 Raumtemperatur gerührt, und danach werden 12,05 g (56,24 mMol) 4-[p-(Imidazol-1-yl)phenyl]butanal in 40 ml Methanol innerhalb von 15 Minuten bei Raumtemperatur zugetropft, und das Reaktionsgemisch 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck
30 eingeengt, der Rückstand auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenchlorid extrahiert. Der organische Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der erhaltene Rückstand wird an 100 g Silicagel mit Methylenchlorid/Isopropanol/wässrigem, 25%igem
35 Ammoniak (160:40:1 bzw. 7:3:0,3) chromatographiert, wobei man 3,8 g (29%) 1-[p-[4-(Methylamino)butyl]phenyl]imidazol

als Oel erhält.

Beispiel 20

5 In analoger Weise wie in Beispiel 15 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-[4-[[2-
10 -[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-[4-(Methylamino)-butyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

15

In Analogie zu Beispiel 17 wurde aus 4-(Methylamino)-1-butanol das tert.-Butyl methyl-[4-[(methylsulfonyl)oxy]-butyl]carbammat als Oel erhalten, welches dann in das tert.-Butyl methyl-[4-[3-(1-methylvinyl)-2-oxo-1-benzimidazoliny]butyl]carbammat übergeführt wurde. Diese ebenfalls
20 als Oel erhaltene Verbindung wurde dann wiederum in Analogie zu Beispiel 17 in das wiederum als Oel anfallende 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon übergeführt.

25

Beispiel 21

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
30 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]-3-isopropyl-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

35

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt

hergestellt:

8,14 g (22,6 mMol) tert.-Butyl methyl-[4-[3-(1-methyl-
vinyl)-2-oxo -1-benzimidazoliny]butyl]carbamate werden in
5 80 ml Methanol gelöst und nach Zusatz von 1,6 g Palladium
auf Kohle (5%ig) während 4 Stunden hydriert. Hierauf wird
das Reaktionsgemisch filtriert und eingedampft, wobei man
8,5 g tert.-Butyl methyl-[4-(3-isopropyl-2-oxo -1-benzimida-
zoliny]butyl]carbamate als Öl erhält. Dieses wurde in
10 Analogie zum letzten Absatz von Beispiel 17 in das ebenfalls
als Öl anfallende 1-Isopropyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-
-benzimidazolinon übergeführt.

Beispiel 22

15

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde
durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
1-Butyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon das
20 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy
-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -3-butyl-2-
-benzimidazolinon als Öl erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Butyl-3-[6-(methyl-
25 amino)hexyl]-2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 18 wurde aus tert.-Butyl
methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny]hexyl]carbamate und
Butyljodid das tert.-Butyl methyl-[6-(3-butyl-2-oxo
30 -1-benzimidazoliny]hexyl]carbamate als Öl erhalten. Diese
Verbindung wurde in Analogie zu Beispiel 17 in das
1-Butyl-3-[6-(methylamino)hexyl]-2-benzimidazolinon überge-
führt, welches ebenfalls als Öl erhalten wurde.

35

Beispiel 23

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde

durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl] -2-benzimidazolinon das 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -3-(2-morpholinoäthyl)-2-benzimidazolinon als Oel erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl] -2-benzimidazolinon wurde wie folgt hergestellt:

9,0 g (25,9 mMol) tert.-Butyl methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny]hexyl]carbamate werden in 250 ml Methanol gelöst, mit 35 g (259 mMol) Kaliumcarbamate, 0,5 g Kaliumjodid und portionenweise mit 16,9 g (90,6 mMol) Chloräthylmorpholin-hydrochlorid versetzt. Danach wird das Reaktionsgemisch 16 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das Reaktionsgemisch auf 1 l Eiswasser gegossen und mit 800 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und eingeengt. Der Rückstand wird in 50 ml Äther gelöst und je einmal mit 15 ml und 5 ml 3N Methansulfonsäure in Wasser und einmal mit 5 ml Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit Ammoniak auf pH 8-9 eingestellt und dreimal mit je 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft, wobei man 7,8 g (65,4%) tert.-Butyl methyl-[6-[3-(2-morpholinoäthyl)-2-oxo -1-benzimidazoliny]hexyl]-carbamate als Oel erhält.

Dieses wurde dann ebenfalls in Analogie zu Beispiel 17 in das 1-(2-Morpholinoäthyl)-3-[6-(methylamino)hexyl] -2-benzimidazolinon-dihydrochlorid übergeführt, Smp. 229-232°.

Beispiel 24

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
5 -hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und 1-Benzyl-3-[4-(methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon das 1-Benzyl-3-[4-[[2-[[1S,2S]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro
-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]
-2-benzimidazolinon als Öl erhalten.

10

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-Benzyl-3-[4-(methyl-
amino)butyl]-2-benzimidazolinon wurde in Analogie zu Bei-
spiel 18 aus 1-[4-(Methylamino)butyl]-2-benzimidazolinon via
tert.-Butyl methyl-[4-(2-oxo-1-benzimidazoliny]butyl]car-
15 _bamat hergestellt.

Beispiel 25

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde
20 durch Umsetzung von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
1-[4-(Methylamino)butyl]-3-(2-pyridylmethyl) -2-benzimida-
zolinon das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]butyl]
25 -3-(2-pyridylmethyl)-2-benzimidazolinon als Öl erhalten.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 1-[4-(Methylamino)-
butyl]-3-(2-pyridylmethyl) -2-benzimidazolinon wurde in
Analogie zu Beispiel 18 aus tert.-Butyl methyl-[4-(2-oxo-1-
30 -benzimidazoliny]butyl]carbamate hergestellt.

Beispiel 26

In analoger Weise wie in Beispiel 15 beschrieben wurde
35 durch Umsetzen von [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-
-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat und
1,3-Dihydro-3-[6-(methylamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin

-2-on das 3-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methyldamino]hexyl]-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on als Oel erhalten.

5 Das als Ausgangsmaterial eingesetzte 1,3-Dihydro-3-[6-(methyldamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-on wurde wie folgt hergestellt:

In analoger Weise wie in Beispiel 17 beschrieben wurde
10 aus 6-(Methyldamino)-1-hexanol das tert.-Butyl methyl-(6-hydroxyhexyl)carbamat als Oel erhalten, welches dann via das ebenfalls als Oel anfallende tert.-Butyl methyl-[6-[(methylsulfonyl)oxy]hexyl]carbamat in das tert.-Butyl methyl-[6-[1-(1-methylvinyl)-1,2-dihydro -2-oxo-3H-imidazo-
15 [4,5-c]pyridin-3-yl]hexyl]carbamat übergeführt wurde; das Produkt wurde wiederum als Oel erhalten.

12,2 g (31,4 mMol) der zuletzt genannten Verbindung werden in 100 ml Aethanol gelöst, mit 13 ml konz. wässriger
20 Salzsäure versetzt und 40 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird unter Eiskühlung mit verdünnter wässriger Natronlauge auf pH 9-10 eingestellt, die Reaktionslösung mit Natriumchlorid gesättigt und 16-Stunden kontinuierlich mit Chloroform extrahiert. Der Extrakt wird über Kaliumcarbonat
25 getrocknet und eingedampft, wobei man 7,2 g (92%) 1,3-Dihydro-3-[6-(methyldamino)hexyl]-2H-imidazo[4,5-c]pyridin -2-on als Oel erhält, welches ohne weitere Reinigung weiterverarbeitet wird.

30

Beispiel 27

In analoger Weise wie in Beispiel 16 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

35 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-[2-[methyl-[6-(2-oxo-1-benzimidazoliny)]hexyl]amino]äthyl]-2

-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +27,8^\circ$ (c= 1%; Methanol);

- 5 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-[2-[methyl-[4-(2-oxo-1-benzimidazoliny]butyl]amino]-äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +28,7^\circ$ (c= 1%; Methanol);
- 10 - [1S,2S]-2-[2-[[6-(1,2-Dihydro-2-oxo -3H-imidazo[4,5-c]-pyridin-3-yl)hexyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +26,0^\circ$ (c=1%; Methanol).

Beispiel 28

15

4,6 g (9,3 mMol) 1-[6-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]äthyl]methylamino]hexyl] -3-methyl-2-benzimidazolinon werden in 15 ml Methylenchlorid gelöst, mit 1,9 ml Pyridin und 6,2 g (38 mMol) Methoxyessigsäureanhydrid versetzt und 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter Eiskühlung mit 45 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt und 1 Stunde bei 10-15° gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 400 ml Eiswasser gegossen und mit 600 ml Methylenchlorid
25 extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet, eingedampft, mit einem Äquivalent Chlorwasserstoffsäure in Äthanol versetzt und eingedampft. Dabei erhält man 5,3 g [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl -[6-(3-methyl-2-oxo-1-
30 -benzimidazoliny]hexyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +27,1^\circ$ (c= 1%; Methanol).

Beispiel 29

35 In Analogie zu Beispiel 28 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[[4-[p-(imidazol-1-yl)phenyl]butyl]methylamino]äthyl]
-2-naphthylmethoxyacetat-oxalat (1:1), $[\alpha]_D^{20} =$
+27,6° (c= 1%; Methanol);
- 5 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[methyl-[4-(3-isopropyl-2-oxo -1-benzimidazoliny)]-
butyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydro-
chlorid, $[\alpha]_D^{20} = +27,6°$ (c= 1%; Methanol);
- 10 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[methyl-[6-(3-butyl-2-oxo -1-benzimidazoliny)]hexyl]-
amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,
 $[\alpha]_D^{20} = +26,4°$ (c= 1%; Methanol);
- 15 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[methyl-[6-[3-(2-morpholinoäthyl) -2-oxo-1-benzimida-
zoliny]]hexyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-
-dihydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +22,4°$ (c= 1%; Methanol);
- 20 - [1S,2S]-2-[2-[[4-(3-Benzyl-2-oxo -1-benzimidazoliny)]-
butyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-tetrahydro-1-
-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydrochlorid,
 $[\alpha]_D^{20} = +25,6°$ (c= 1%; Methanol);
- 25 - [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[methyl-[4-[2-oxo-3-(2-pyridylmethyl) -1-benzimida-
zoliny]]butyl]amino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat
-dihydrochlorid, $[\alpha]_D^{20} = +23,3°$ (c= 1%; Methanol).
- 30

Beispiel 30

1.3 g (3.1 mMol) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)-
propyl]methylamino]äthyl] -6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-
35 -isopropyl-2-naphthalinol in 10 ml Dimethylformamid werden
bei Raumtemperatur mit 0.19 g (1.53 mMol) 4-Dimethylamino-
pyridin, 1.7 ml (12.3 mMol) Triäthylamin und einer Lösung

von 0,96 ml (9,24 mMol) Isobuttersäurechlorid in 5 ml Dimethylformamid versetzt und 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf 20 ml Eiswasser gegossen, mit 10 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt, 5 10 Minuten bei 0° gerührt und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Kaliumcarbonat getrocknet und eingedampft. Das so erhaltene Rohprodukt wird in 20 ml Methanol gelöst, mit 1,5 ml 1N wässriger Natronlauge versetzt, 1 Stunde bei Raumtemperatur 10 gerührt, auf 50 ml Wasser gegossen und mit 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Der Extrakt wird mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel mit Methylenchlorid und 1-20% Isopropanol und an 20 g Silicagel mit Methylenchlorid/Iso- 15 propanol/25%igem wässrigem Ammoniak (9:1:0,1) chromatographiert. Dabei erhält man 360 mg (21%) [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthylisobutyrat-dihydrochlorid.

20

Beispiel 31

Eine Lösung von 2,32 g (0,005 Mol) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl [5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphtalinol und 0,6 g 25 (0,005 Mol) Phenylisocyanat in 5 ml Toluol wird mit 7,5 mg Zinn(II)-2-äthylhexanoat versetzt und 15 Stunden auf 100° erhitzt. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der ölige Rückstand an 160 g Silicagel mit Methanol/Methylenchlorid (3:2) als Eluierungsmittel chromatographiert. Das 30 erhaltene ölige Produkt wird in Methylenchlorid gelöst und mit einem Ueberschuss von Chlorwasserstoff in Aether versetzt. Man erhält 2,15 g (65%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[methyl-[5-(1-methyl-2-benzimidazolyl)pentyl]amino]äthyl]-2-naphthylcarbanilat- 35 -dihydrochlorid, Smp. 157-160°, als farbloses Kristallpulver.

Beispiel 32

In analoger Weise wie in Beispiel 31 beschrieben wurden die folgenden Verbindungen erhalten:

5

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthylbutylcarbamat-dihydrochlorid, Smp. 156-158°;

10

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthylbenzylcarbamate-dihydrochlorid, Smp. 132-136°;

15

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-[methyl[5-(1-methyl -2-benzimidazolyl)pentyl]amino]-äthyl] -2-naphthyl-p-chlorcarbanilat-dihydrochlorid, Smp. 159-163°.

20

Beispiel 33

Eine Mischung von 4,67 g (11,5 mMol) [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl -2-naphthyl)äthyl-
25 -p-toluolsulfonat, 3,5 g (11,5 mMol) 1-Methyl-2-[3-(methyl-amino)propyl]-4,5-diphenylimidazol und 1,5 g (11,5 mMol) N-Aethyldiisopropylamin wird 1 Stunde bei 100° gerührt. Die abgekühlte Masse wird zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt, und die organische Phase mit einer gesättigten
30 wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Das verbleibende Öl wird an 400 g Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (4:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Das gereinigte Kondensationsprodukt (5,3 g Öl) wird in 15 ml
35 Methoxyessigsäureanhydrid gelöst, mit 0,85 ml Pyridin versetzt, und die Lösung 2 Stunden bei 70° gerührt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird zwischen 400 ml Methylen-

chlorid und 400 ml 3N wässrige Natronlauge verteilt, und das Gemisch 15 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Die abgetrennte wässrige Phase wird wiederum mit 400 ml Methylenchlorid extrahiert, die vereinigten Extrakte mit einer
5 gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 350 g Silicagel mit Methylenchlorid/Methanol (9:1) als Eluierungsmittel chromatografiert. Das aus den homogenen Fraktionen erhaltene Öl wird
10 in Essigester gelöst und mit einem Ueberschuss von Chlorwasserstoff in Äther versetzt. Das Kristallisat wird abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 4,0 g (51%) [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[3 -(1-methyl-4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]-
15 methylamino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 185-189°, als fast farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 1-Methyl-2-[3-(methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol wurde wie folgt
20 hergestellt:

Zur Lösung von 7,0 g (0,024 Mol) 4,5-Diphenylimidazol-2-propionsäure und 3,36 ml (0,024 Mol) Triäthylamin in 80 ml Dimethylformamid werden bei -5° 3,2 ml (0,024 Mol) Chlorameisensäureisobutylester getropft. Nach 30-minütigem Rühren
25 bei 0-5° werden 1,64 g (0,024 Mol) Methylamin-hydrochlorid und 3,36 ml (0,024 Mol) Triäthylamin in 32 ml Dimethylformamid und 1,65 ml Wasser gegeben. Man lässt dann die Temperatur auf Raumtemperatur steigen und rührt 20 Stunden
30 weiter. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand in 250 ml Methanol aufgekocht und mit 3,6 ml (0,024 Mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) versetzt, wobei eine klare Lösung entsteht. Durch Abkühlen im Eisbad kristallisieren 4,8 g N-Methyl-4,5-diphenylimidazol-
35 -2-propionamid, Smp. 195-200° (Zers.). Aus der Mutterlauge erhält man durch Einengen und Behandeln mit Wasser weitere 2 g desselben Produktes, Smp. 195-200°. Gesamtausbeute:

6.8 g (93%).

Zu einer gerührten Suspension von 2.3 g (0.06 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 160 ml Tetrahydrofuran gibt man
5 portionenweise 9.15 g (0.03 Mol) N-Methyl-4,5-diphenylimidazol-2-propionamid und erhitzt anschliessend 4 Stunden zum Rückfluss. Bei 5-10° werden tropfenweise 6 ml Wasser, dann 9 ml einer 10%igen Lösung von Kaliumhydroxyd und wiederum 6 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und
10 dreimal mit je 50 ml Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand wird an 200 g Silicagel zuerst mit
15 Chloroform/Aethanol (9:1), dann mit Methanol als Eluierungsmittel chromatographiert. Die ersten eluierten homogenen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben mit Aether 1.2 g Ausgangsmaterial. Die folgenden eluierten homogenen Fraktionen liefern nach gleicher Behandlung 5.5 g (73%)
20 2-[3-(Methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol in Form von farblosen Kristallen, Smp. 110-113°.

Eine Lösung von 5.25 g (0.018 Mol) 2-[3-(Methylamino)-propyl]-4,5-diphenylimidazol und 3.8 ml (0.028 Mol) Chlor-
25 ameisensäurebenzylester in 38 ml Dimethylformamid wird mit 5 g feingeriebenem trockenem Kaliumcarbonat versetzt und hierauf während 1 Stunde bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Die anorganischen Salze werden dann abfiltriert, mit Methylenchlorid gewaschen, und das Filtrat unter vermin-
30 dertem Druck zur Trockene eingengt. Der ölige Rückstand wird an 500 g Silicagel mit Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Die homogenen Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben des Rückstandes mit Hexan 6.5 g (85%) 2-[3-(N-Benzoyloxycarbonylmethylamino)propyl]
35 -4,5-diphenylimidazol in Form von farblosen Kristallen, Smp. 105-108°.

Eine Lösung von 6,4 g (0,015 Mol) 2-[3-(N-Benzyloxycarbonylmethylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol in 120 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,018 Mol Natriumhydrid (0,8 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Man gibt bei 15-20° innert 15 Minuten eine Lösung von 1,85 ml (0,03 Mol) Methyljodid in 10 ml Dimethylformamid zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Öl an 100 g Silicagel mit Essigester als Eluierungsmittel chromatographiert. Das erhaltene 2-[3-(N-Benzyloxycarbonylmethylamino)propyl]-1-methyl-4,5-diphenylimidazol (6,4 g Öl) wird in 300 ml Methanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck in Gegenwart von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 70 g Silicagel mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 2,95 g (64%) 1-Methyl-2-[3-(methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol als dickes Öl.

Beispiel 34

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[3-(Methylamino)propyl]-4,5-diphenylimidazol und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[3-(4,5-diphenylimidazol-2-yl)propyl]methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 160-164°, als farbloses Kristallpulver.

Beispiel 35

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird
[1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl
5 -2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[4-[(Methyl-
amino)methyl]benzyl]-1-methyl-benzimidazol und dann mit
Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-
-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4 -[(1-methyl-
-2-benzimidazolyl)methyl]benzyl]methylamino]äthyl]
10 -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 130-134°, als
fast farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[4-[(Methylamino)-
methyl]benzyl]-1-methylbenzimidazol wurde wie folgt herge-
15 stellt:

Eine Mischung von 30 g (0,277 Mol) o-Phenylendiamin und
150 g Polyphosphorsäureester (PPE) wird auf 120° erhitzt.
Wenn das Diamin gelöst ist, gibt man auf einmal 33 g (0,205
20 Mol) p-Cyanphenylessigsäure zu und erhitzt 20 Minuten weiter
auf 120°. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird die zähe
Masse mit ca. 1 l Wasser versetzt und mit festem Natrium-
hydrogencarbonat schwach basisch gestellt. Das Gemisch wird
mit Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt mit Wasser
25 gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und zur Trockene
eingedampft. Umkristallisation des Rückstandes aus Methylen-
chlorid/Essigester ergibt 29 g (60%) 2-(p-Cyanbenzyl)benz-
imidazol, Smp. 201-203°, als farbloses Kristallpulver.

30 Eine Lösung von 21,9 g 2-(p-Cyanbenzyl)benzimidazol in
einem Gemisch von 140 ml Methanol und 140 ml flüssigem
Ammoniak wird bei Raumtemperatur und 30 bar in Gegenwart von
5 g Raney-Nickel hydriert. Das in üblicher Weise isolierte
Rohprodukt wird an 400 g Silicagel mit Methanol als Eluie-
35 rungsmittel chromatographiert. Die homogenen Fraktionen
ergeben nach Eindampfen und Anreiben des Rückstandes mit
Aether 14,7 g (66%) 2-[p-(Aminomethyl)benzyl]benzimidazol,

Smp. 133-136°, als hellbraunes Kristallpulver.

Eine Lösung von 9,2 g (0,04 Mol) 2-[p-(Aminomethyl)-benzyl]benzimidazol und 8,4 ml (0,06 Mol) Chlorameisensäurebenzylester in 80 ml Dimethylformamid wird mit 10 g feingeriebenem trockenem Kaliumcarbonat versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur intensiv gerührt. Man gibt dann 12 ml (0,08 Mol) 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) zu und rührt bei Raumtemperatur 30 Minuten weiter. Die anorganischen Salze werden abfiltriert, mit Methylenchlorid nachgewaschen, und das Filtrat unter vermindertem Druck zur Trockene eingeengt. Der ölige Rückstand wird an 600 g Silicagel zuerst mit Methylenchlorid/Essigester (4:1) und dann mit Chloroform/Aethanol (9:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Die mit Chloroform/Aethanol eluierten Fraktionen ergeben nach Eindampfen und Anreiben mit Essigester 10,8 g (73%) [4-[2-(Benzimidazolyl)methyl]benzyl]carbamidsäurebenzylester, Smp. 190-194°, als farbloses Kristallpulver.

Eine Lösung von 8,9 g (0,024 Mol) [4-[2-(Benzimidazolyl)methyl]benzyl]carbamidsäurebenzylester in 210 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,056 Mol Natriumhydrid (2,5 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Man gibt bei 15-20° innert 20 Minuten eine Lösung von 7,4 ml (0,12 Mol) Methyljodid in 22 ml Dimethylformamid zu und rührt 10 Minuten bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Öl an 300 g Silicagel mit Methylenchlorid/Essigester (1:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Die ersten eluierten homogenen Fraktionen liefern nach Eindampfen und Anreiben mit Aether 4,5 g (45%) [4-[1-(1-Methyl-2-benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methylcarbamidsäurebenzylester, Smp. 131-133°, als farbloses Kristallpulver. Die folgenden eluierten homogenen Fraktionen ergeben

nach Einengen 3,5 g (37%) [4-[(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)-methyl]benzyl]methylcarbamidsäurebenzylester, als dickes Oel.

3,5 g [4-[(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)methyl]benzyl]-
5 methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml Methanol
gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck nach Zusatz
von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in
üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 150 g Silicagel
mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungs-
10 mittel chromatographiert. Man erhält 2,1 g (90%) 2-[4-
-[(Methylamino)methyl]benzyl]-1-methylbenzimidazol als
dickes Oel.

Beispiel 36

15 In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird
[1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl
-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[1-[4-
-[(Methylamino)methyl]phenyl]äthyl] -1-methyl-benzimidazol
20 und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält
[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2-[[4-[1
-(1-methyl-2-benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methylamino]äthyl]
-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid (Gemisch von 2
Epimeren), Smp. 95-105°, als fast farbloses Kristallpulver.

25 Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[1-[4-[(Methyl-
amino)methyl]phenyl]äthyl] -1-methylbenzimidazol wurde in
analoger Weise in Beispiel 35 angegeben durch Hydrierung von
[4-[1-(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)äthyl]benzyl]methyl-
30 carbamidsäurebenzylester hergestellt.

Beispiel 37

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird
35 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl
-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[4-[(Methyl-
amino)methyl]benzyl]benzimidazol, und dann mit Methoxyessig-

säureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2 -[[4-[(2-benzimidazolyl)-methyl]benzyl]methylamino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 146-150°, als fast farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[4-[(Methylamino)-methyl]benzyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

6,6 g (0,028 Mol) 2-(p-Cyanbenzyl)benzimidazol werden in 110 ml 1N Natronlauge 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die erhaltene Lösung wird abgekühlt und mit zweimal 100 ml Essigester und zweimal 100 ml Methylenchlorid extrahiert. Die wässrige Phase wird mit 2N Salzsäure auf pH 6,0 gestellt und 30 Minuten im Eisbad stehen gelassen. Der Niederschlag wird abgenutscht und mit Aether gewaschen. Man erhält 5,8 g (83%) p-[(2-Benzimidazolyl)methyl]benzoesäure, Smp. 265-267°, als farbloses Pulver.

Zur Lösung von 5,0 g (0,020 Mol) p-[(2-Benzimidazolyl)-methyl]benzoesäure und 2,8 ml (0,020 Mol) Triäthylamin in 68 ml Dimethylformamid werden bei -5° 2,8 ml Chlorameisensäureisobutylester getropft. Nach 30-minütigem Rühren bei 0-5° werden 1,32 g (0,020 Mol) Methylamin-hydrochlorid und 2,8 ml (0,020 Mol) Triäthylamin in 28 ml Dimethylformamid und 1,4 ml Wasser zugegeben. Man lässt dann die Temperatur auf Raumtemperatur steigen und rührt 18 Stunden weiter. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand an 400 g Silicagel mit Chloroform/Aethanol (4:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Die einheitlichen Fraktionen ergeben 2,0 g (38%) N-Methyl-p-[(2-benzimidazolyl)methyl]benzamid, Smp. 250-255° (Zers.), als farbloses Pulver.

Zu einer gerührten Suspension von 0,58 g (0,0075 Mol) Lithiumaluminiumhydrid in 40 ml Tetrahydrofuran gibt man portionenweise 1,98 g (0,0075 Mol) N-Methyl-p-[(2-benzimidazolyl)methyl]benzamid und erhitzt anschliessend 4 Stunden

zum Rückfluss. Bei 5-10° werden tropfenweise 1,5 ml Wasser, dann 2,3 ml einer 10%igen Lösung von Kaliumhydroxyd und wiederum 1,5 ml Wasser zugegeben. Der Niederschlag wird abfiltriert und dreimal mit je 20 ml Tetrahydrofuran ausgekocht. Die vereinigten Filtrate werden mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird an 150 g Silicagel mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 1,58 g (84%) 2-[4-[(Methylamino)methyl]benzyl]benzimidazol, Smp. 157-160°, als farblo-
ses Kristallpulver.

Beispiel 38

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2 -[methyl[trans-4-(2 -benzimidazolyl)cyclohexyl]methylamino]äthyl] -2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 150-153°, als farblo-
ses Kistallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol wurde wie folgt hergestellt:

Eine Lösung von 20,3 g (0,07 Mol) trans-4-(N-Benzoyloxy-carbonyl-aminomethyl)cyclohexancarbonsäure in 380 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,21 Mol Natriumhydrid (9,35 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtemperatur weitergerührt. Man gibt bei 25-30° innert 20 Minuten eine Lösung von 17,5 ml (0,28 Mol) Methyljodid in 20 ml Dimethylformamid zu und rührt 1 Stunde bei 70° weiter. Nach dem Einengen unter

vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und Methylenchlorid verteilt. Die organische Phase wird eingedampft, und das verbleibende Oel in einem Gemisch von 350 ml Aethanol und 350 ml 1N Natronlauge gelöst. Man erhitzt
5 1 Stunde zum Rückfluss, kühlt ab und giesst in 700 ml Eiswasser. Die Lösung wird mit Essigester extrahiert und dann mit 6N Salzsäure angesäuert. Die freigesetzte Säure wird mit Methylenchlorid extrahiert, und der Extrakt über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das verbleibende
10 Oel wird an 270 g Silicagel mit einem Gemisch Methylenchlorid/Essigester (4:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 13,6 g (64%) trans-4-(N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl -aminomethyl)cyclohexancarbonsäure als dickes Oel.

15

Eine Lösung von 13,6 g (0,044 Mol) trans-4-(N-Benzyloxycarbonyl-N-methyl -aminomethyl)cyclohexancarbonsäure und 9,5 ml (0,068 Mol) Triäthylamin in 110 ml Tetrahydrofuran wird bei -15° innert 30 Minuten mit 6,5 ml (0,049 Mol)
20 Chlorameisensäureisobutylester versetzt. Dann wird bei -15° innert 45 Minuten eine Lösung von 5,8 g (0,053 Mol) o-Phenylendiamin zugetropft. Man rührt 1 Stunde bei Raumtemperatur weiter und lässt 20 Stunden stehen. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der Rückstand zwischen Wasser und
25 Essigester verteilt, und die organische Phase mit einer 5%igen Lösung von Natriumhydrogencarbonat, dann mit einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid und schliesslich mit Wasser gewaschen. Die über Magnesiumsulfat getrocknete Lösung wird eingedampft und mit Aether ange-
30 rieben. Man löst das erhaltene feste Produkt (9,3 g) in 200 ml Toluol, gibt 3 g p-Toluolsulfonsäure zu und erhitzt 4 Stunden zum Rückfluss mit einem Wasserabscheider. Die Lösung wird abgekühlt, mit einer 2N Natriumcarbonatlösung und einer gesättigten wässrigen Lösung von Natriumchlorid
35 gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zur Trockene eingengt. Der feste Rückstand wird aus Essigester umkristallisiert. Man erhält 5,6 g

[[trans-4-(2 -Benzimidazolyl)cyclohexyl)methyl]methylcarbamidsäurebenzylester. Smp. 146-148°, als farbloses Kristallpulver. Die Mutterlauge ergibt nach Chromatographie an 250 g Silicagel mit Essigester/Methylenchlorid (9:1) als
5 Eluierungsmittel weitere 1,1 g desselben Produktes, Smp. 146-148°. Gesamtausbeute: 6,7 g (40%).

6,0 g [[trans-4-(2 -Benzyimidazolyl)cyclohexyl)methyl]methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml Aethanol
10 gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck nach Zusatz von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Aether umkristallisiert. Man erhält 3,0 g (78%)
2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]benzimidazol,
15 Smp. 232-235°, als farbloses Kristallpulver.

Beispiel 39

In analoger Weise wie in Beispiel 33 beschrieben wird
20 [1S,2S]-2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl)äthyl-p-toluolsulfonat zuerst mit 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]-1-methyl-benzimidazol und dann mit Methoxyessigsäureanhydrid umgesetzt. Man erhält
[1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-[2
25 -[methyl[trans-4-(1-methyl-2 -benzimidazolyl)cyclohexyl]-methylamino]äthyl]-2-naphthylmethoxyacetat-dihydrochlorid, Smp. 148-152°, als farbloses Kristallpulver.

Das als Ausgangsmaterial verwendete 2-[trans-4-[(Methylamino)methyl]cyclohexyl]-1-methyl-benzimidazol wurde wie
30 folgt hergestellt:

Eine Lösung von 7,2 g (0,019 Mol) [[trans-4-(2-Benzimidazolyl)cyclohexyl)methyl]methylcarbamidsäurebenzylester
35 in 160 ml Dimethylformamid wird unter Argon bei 15-20° mit 0,023 Mol Natriumhydrid (1,0 g einer 55%igen Dispersion in Mineralöl) versetzt und hierauf 30 Minuten bei Raumtempera-

tur weitergerührt. Man gibt bei 15-20° innert 15 Minuten einer Lösung von 2,3 ml (0,038 Mol) Methyljodid in 10 ml Dimethylformamid zu und rührt 3 Stunden bei Raumtemperatur weiter. Nach dem Einengen unter vermindertem Druck wird der
5 Rückstand zwischen Eiswasser und Essigester verteilt. Die über Natriumsulfat getrocknete organische Phase wird eingedampft, und der feste Rückstand aus Essigester/Aether umkristallisiert. Man erhält 5,9 g (79%) [[trans-4-(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)cyclohexyl)methyl]methylcarbamidsäurebenzylester, Smp. 141-142°, als farbloses Kristallpulver.
10

5,9 g [[trans-4-(1-Methyl-2 -benzimidazolyl)cyclohexyl)methyl]methylcarbamidsäurebenzylester werden in 600 ml Aethanol gelöst und bei Raumtemperatur und Normaldruck nach
15 Zusatz von 1 g 5%igem Palladium auf Aktivkohle hydriert. Das in üblicher Weise isolierte Rohprodukt wird an 250 g Silicagel zuerst mit Methylenchlorid/Methanol (1:1) und dann mit Methanol/konz. Ammoniumhydroxyd (100:1) als Eluierungsmittel chromatographiert. Man erhält 3,3 g (85%) 2-[trans-4-
20 -[(Methylamino)methyl]cyclohexyl] -1-methyl-benzimidazol, als dickes Öl.

Beispiel 40

25 In analoger Weise wie in Beispiel 7 beschrieben wurde durch Umsetzen von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und 3,4-Dihydro-4-methyl-1-[4-(methylamino)butyl]-2H -1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion das 1-[4-[[2-[[1S,2S]-6-Fluor-
30 -1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy -1-isopropyl-2-naphthyl]-äthyl]methylamino]butyl] -3,4-dihydro-4-methyl-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion erhalten, MS: M⁺ 509.

35 In analoger Weise wie oben beschrieben wurde ausgehend von 2-(6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro-2-hydroxy-1 α -isopropyl-2 β -naphthyl)äthyl]-p-toluolsulfonat und (S)-6-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-5H -pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-

-5,11-(10H)-dion das (S)-6-Chlor-10-[4-[[2-[[1S,2S]-6-fluor-
-1,2,3,4-tetrahydro -2-hydroxy-1-isopropyl-2-naphthyl]-
äthyl]methylamino]butyl] -1,2,3,11a-tetrahydro-5H-pyrrolo-
[2,1-c][1,4]benzodiazepin -5,11-(10H)-dion hergestellt, MS:
5 M^+ 570.

Das als Ausgangsstoff eingesetzte 3,4-Dihydro-4-methyl-
-1-[4-(methylamino)butyl]-2H -1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-
-dion wurde wie folgt hergestellt:

10

10 g (40 mMol) 4-[1-(Benzyloxy)-N-methylformamido]-
buttersäure werden in 200 ml Aethanol gelöst und mit 1 ml
konz. Schwefelsäure versetzt. Danach erhitzt man das
Reaktionsgemisch 4 Stunden zum Rückfluss und dampft
15 anschliessend das Lösungsmittel ab. Dann wird das Reaktions-
produkt mit Methylenchlorid/gesättigter Natriumbicarbonat-
lösung extrahiert. Nach dem Trocknen und Eindampfen des
Extraktes erhält man 9,24 g eines braunes Oels, welches in
200 ml Tetrahydrofuran gelöst, mit 7,1 ml 10M Bormethylsul-
20 fidkomplex versetzt und 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt
wird. Danach lässt man das Reaktionsgemisch über Nacht bei
Raumtemperatur stehen und gibt dann langsam soviel Methanol
zu, dass keine Gasentwicklung mehr stattfindet. Man erhält
auf diese Weise eine klare Lösung, welche eingedampft wird.
25 Der erhaltene Rückstand (8,09 g) wird mit einem 1:1-Gemisch
von Essigester und Hexan an Silicagel chromatographiert,
wobei man 6,82 g (72%) Benzyl (4-hydroxybutyl)methylcarbamate
erhält, welches direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

30

6,75 g (28,4 mMol) des oben erhaltenen Carbamates und
10,0 g (52,5 mMol) p-Toluolsulfonsäurechlorid werden bei 0°
in 25 ml Pyridin gelöst. Nach 6-stündigem Stehenlassen wird
Eis zugegeben und mit Aether extrahiert. Der Aetherextrakt
wird mit 4N Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung
35 und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und
eingedampft. Man erhält auf diese Weise 9,38 g (84%) eines
gelblichen Oels von Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)-

oxy]butyl]carbamate, welches direkt weiterverarbeitet wird.

1,9 g (10 mMol) 4-Methyl-3H-1,4-benzodiazepin-2,5-1H,4H-dion werden in 20 ml Dimethylformamid gelöst und zu einer
5 Suspension von 430 mg (10 mMol) 55%igem Natriumhydrid in 50 ml Dimethylformamid gegeben. 30 Minuten nach der Zugabe wird eine Lösung von 3,91 g (10 mMol) Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)oxy]butyl]carbamate in 20 ml Dimethylformamid zugegeben, und das ganze Reaktionsgemisch 20 Stunden bei
10 Raumtemperatur gerührt. Danach wird unter vermindertem Druck bei 50° das Lösungsmittel abgedampft und anschliessend Wasser zugegeben. Nach zweimaligem Extrahieren mit Methylenchlorid wird das Lösungsmittel erneut abgedampft, und der Rückstand mit einem 20:1-Gemisch von Methylenchlorid und
15 Methanol an Silicagel chromatographiert, wobei man 3,92 g (95,8%) Benzyl methyl-[4-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl-2,5-dioxo-1H-1,4-benzodiazepin-1-yl)butyl]carbamate erhält, MS: M^+ 409.

20 Das obige Carbamate wird in analoger Weise wie in Beispiel 7, letzter Absatz, beschrieben in das erwünschte 3,4-Dihydro-4-methyl-1-[4-(methylamino)butyl]-2H-1,4-benzodiazepin-2,5-(1H)-dion übergeführt, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wird.

25

In analoger Weise wie oben beschrieben wurde ausgehend von Benzyl methyl-[4-[(p-toluolsulfonyl)oxy]butyl]carbamate durch Umsetzen mit dem entsprechenden Benzodiazepin das
(S)-6-Chlor-1,2,3,11a-tetrahydro-10-[4-(methylamino)butyl]-
30 -5H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-(10H)-dion hergestellt.

Beispiel 41

35 In analoger Weise wie in Beispiel 8 beschrieben wurden durch Methoxyacetylierung der entsprechenden Hydroxyderivate die folgenden Verbindungen hergestellt:

- [1S,2S]-6-Fluor-1,2,3,4-tetrahydro -1-isopropyl-2-[2-
-[[4-(2,3,4,5-tetrahydro-4-methyl -2,5-dioxo-1H-1,4-
-benzodiazepin -1-yl)butyl]methylamino]äthyl] -2-naph-
thylmethoxyacetat-hydrochlorid, $[\alpha]_{589}^{20} = +28,2^{\circ}$
5 (c=0,5%; Methanol);
- [1S,2S]-2-[2-[[4-[(S)-6-Chlor -2,3,11,11a-tetrahydro-
-5,11-dioxo -1H-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin
-10(5H)-yl]butyl]methylamino]äthyl]-6-fluor -1,2,3,4-
10 -tetrahydro-1-isopropyl -2-naphthylmethoxyacetat-hydro-
chlorid, $[\alpha]_{589}^{20} = +215,2^{\circ}$ (c=0,5%; Methanol).

Beispiel A

15

Tabletten

Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 20 1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg
2)	Milchzucker pulv.	135 mg
3)	Maisstärke weiss	55 mg
4)	Povidone K 30	15 mg
25 5)	Maisstärke weiss	15 mg
6)	Talk	3 mg
7)	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>
Tablettengewicht		300 mg

30 Herstellungsverfahren:

1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach
mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet,
und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und
gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten
35 geeigneter Grösse verpresst.

Beispiel B

Tabletten

5 Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg	60 mg
10 2)	Milchzucker pulv.	100 mg	100 mg
3)	Maisstärke	60 mg	60 mg
4)	Povidone K 30	5 mg	5 mg
5)	Maisstärke	15 mg	15 mg
6)	Natriumcarboxymethylstärke	5 mg	5 mg
15 7)	Talk	3 mg	3 mg
8)	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>	<u>2 mg</u>
Tablettengewicht		265 mg	250 mg

Herstellungsverfahren:

20 1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach
mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet,
und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und
gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten
geeigneter Grösse verpresst.

25

30

35

Beispiel C

Tabletten

5 Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg	90 mg
10 2)	Milchzucker pulv.	46 mg	46 mg
3)	Cellulose mikrokristallin	60 mg	60 mg
4)	Povidone K 30	10 mg	10 mg
5)	Natriumcarboxymethylstärke	4 mg	4 mg
6)	Talk	3 mg	3 mg
15 7)	Magnesiumstearat	<u>2 mg</u>	<u>2 mg</u>
Tablettengewicht:		200 mg	215 mg

Herstellungsverfahren:

1-3 werden intensiv gemischt. Die Mischung wird danach
20 mit einer wässrigen Lösung von 4 befeuchtet und geknetet,
und die resultierende Masse granuliert, getrocknet und
gesiebt. Das Granulat wird mit 5-7 gemischt und zu Tabletten
geeigneter Grösse verpresst.

25

30

35

Beispiel D

Kapseln

5 Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg
10 2)	Milchzucker krist.	100 mg
3)	Maisstärke weiss	20 mg
4)	Talk	9 mg
5)	Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
	Kapselfüllgewicht	205 mg

15

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird mit dem Milchzucker intensiv
gemischt. Dieser Mischung wird danach die Maisstärke, der
Talk und das Magnesiumstearat zugemischt, und das Gemisch in
20 Kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel E

Kapseln

25

Zusammensetzung:

1)	2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl- amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro- 1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat- hydrochlorid	75 mg
30 2)	Cellulose mikrokristallin	100 mg
3)	Natriumcarboxymethylstärke	5 mg
4)	Talk	9 mg
5)	Magnesiumstearat	<u>1 mg</u>
35	Kapselfüllgewicht	190 mg

Herstellungsverfahren:

Der Wirkstoff wird mit der Cellulose intensiv gemischt. Dieser Mischung wird danach die Natriumcarboxymethylstärke, der Talk und das Magnesiumstearat zugemischt, und das
5 Gemisch in Kapseln geeigneter Grösse abgefüllt.

Beispiel F

Injektionslösung

10

1 ml

2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-
amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-
1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat-

15 hydrochlorid

8 mg

Natriumchlorid krist. rein

8,5 mg

Wasser zu Injektionszwecken

ad 1 ml

Beispiel G

20

Wenn man nach den in den Beispielen A-F beschriebenen Verfahren arbeitet, können aus den folgenden, ebenfalls bevorzugten Verbindungen und ihren pharmazeutisch verwend-
baren Salzen Tabletten, Kapseln und Injektionspräparate
25 hergestellt werden:

- [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-
methoxyacetat-hydrochlorid.

30

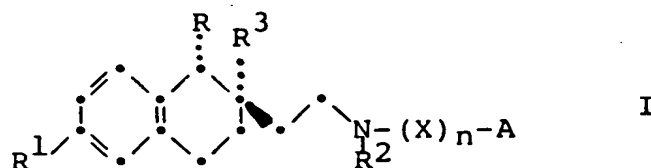
- [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methylamino]-
äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-naphthyl-
methoxyacetat-hydrochlorid.

35

Patentansprüche

1. Tetrahydronaphthalinderivate der allgemeinen Formel

5



10 worin R nieder-Alkyl, R¹ Halogen, R² C₁-C₁₂-
-Alkyl, R³ Hydroxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylcar-
bonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkylcarbonyloxy, nieder-
-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder Aryl-
-nieder-alkylaminocarbonyloxy, X C₁-C₁₈-Alkylen,
15 welches gegebenenfalls durch 1,4-Phenylen unterbrochen
oder durch 1,4-Cyclohexylen unterbrochen oder verlängert
sein kann, A di- oder tri-substituiertes, über eine
Aethylengruppe gebundenes 2-Imidazolyl oder gegebenen-
falls substituiertes Benzimidazolyl, Benzimidazolonyl,
20 Imidazo[4,5-c]pyridinyl, Imidazo[4,5-c]pyridinonyl,
Benzthiazolyl oder Benzodiazepin-2,5-dion-1-yl oder
Pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl und n
die Zahl 0 oder 1 bedeuten,

in Form von Racematen und optischen Antipoden, sowie N-Oxyde
25 und pharmazeutisch verwendbare Säureadditionssalze davon.

2. Verbindungen gemäss Anspruch 1, worin R Isopropyl
bedeutet.

30 3. Verbindungen gemäss Anspruch 1 oder 2, worin R³
Hydroxy, nieder-Alkylcarbonyloxy, nieder-Alkoxy-nieder-
-alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkylaminocarbonyloxy bedeutet.

4. Verbindungen gemäss Anspruch 3, worin R³ Isobuty-
35 ryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy bedeutet.

5. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-4, worin n die Zahl 1 bedeutet.

6. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-5, worin
5 R^1 Fluor bedeutet.

7. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-6, worin
 R^2 Methyl bedeutet.

10 8. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-7, worin X C_3 - C_7 -Alkylen bedeutet.

9. Verbindungen gemäss Anspruch 8, worin X Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen bedeutet.

15

10. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-9, worin A 2-Benzimidazolyl, 2-Benzthiazolyl, 1-Methyl-2-benzimidazolyl, 1-Dodecyl-2-benzimidazolyl, Benzimidazolonyl, 2,3,4,5-Tetrahydro-4-methylbenzodiazepin-2,5-dion-1-yl, 20 6-Chlor-2,3,11,11a-tetrahydro-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepin-5,11-dion-10-yl oder 1-Methyl-4,5-diphenyl-2-imidazolyl bedeutet.

11. Verbindungen gemäss Anspruch 10, worin A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl bedeutet.

25

12. Verbindungen gemäss einem der Ansprüche 1-11, worin R Isopropyl, R^3 Hydroxy, Isobutyryloxy, Methoxyacetyloxy oder Butylaminocarbonyloxy, R^1 Fluor, R^2 Methyl, X 30 Propylen, Butylen, Pentamethylen oder Hexamethylen, A 2-Benzimidazolyl oder 2-Benzthiazolyl und n die Zahl 1 bedeuten.

14. 2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methylamino]-äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1 α -isopropyl-2 α -naphthylmethoxyacetat.

35

15. [1S,2S]-2-[2-[[5-(2-Benzthiazolyl)pentyl]methyl-
amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-
naphthylmethoxyacetat.

5 16. [1S,2S]-2-[2-[[3-(2-Benzimidazolyl)propyl]methyl-
amino]äthyl]-6-fluor-1,2,3,4-tetrahydro-1-isopropyl-2-
naphthylmethoxyacetat.

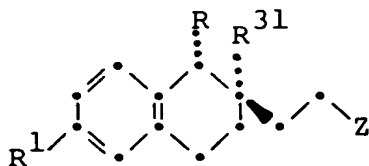
17. Tetrahydronaphthalinderivate gemäss einem der
10 Ansprüche 1-16 zur Anwendung als therapeutische Wirkstoffe.

18. Tetrahydronaphthalinderivate gemäss einem der
Ansprüche 1-16 zur Anwendung bei der Bekämpfung bzw. Ver-
hütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthoch-
15 druck und Herzinsuffizienz.

19. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss
einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man

20 a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
 R^3 Hydroxy oder nieder-Alkoxy bedeutet und die übrigen
Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
eine Verbindung der allgemeinen Formel

25

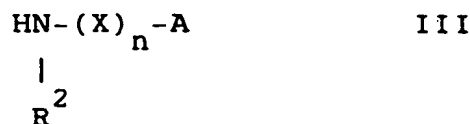


II

30

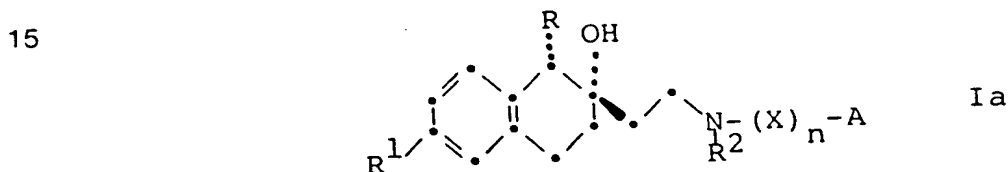
worin R^{31} Hydroxy oder nieder-Alkoxy und Z eine
Abgangsgruppe bedeuten und R und R^1 die in Anspruch 1
angegebene Bedeutung besitzen,
mit einem Amin der allgemeinen Formel

35



5 worin R^2 , A, X und n die in Anspruch 1 angegebene
Bedeutung besitzen,
umsetzt, oder

b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
10 R^3 nieder-Alkylcarbonyloxy oder nieder-Alkoxy-nieder-
-alkylcarbonyloxy bedeutet und die übrigen Symbole die in
Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, eine Verbindung
der allgemeinen Formel



20 worin R, R^1 , R^2 , A, X und n die in Anspruch 1 ange-
gebene Bedeutung besitzen,
mit einem eine nieder-Alkylcarbonyl- oder nieder-Alkoxy-
-nieder-alkylcarbonylgruppe abgebenden Acylierungsmittel
umsetzt, oder

25
c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin
 R^3 nieder-Alkylaminocarbonyloxy, Arylaminocarbonyloxy oder
Aryl-nieder-alkylaminocarbonyloxy bedeutet und die übrigen
Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen,
30 eine Verbindung der obigen Formel Ia mit einem nieder-
-Alkyl-, Aryl- oder Aryl-nieder-alkyl-isocyanat umsetzt, und
erwünschtenfalls

d) eine erhaltene Verbindung zum entsprechenden N-Oxyd
35 oxydiert, und/oder

e) ein erhaltenes Racemat in die optischen Antipoden auftrennt, und/oder

f) eine erhaltene Verbindung in ein pharmazeutisch verwendbares Säureadditionssalz überführt.

20. Arzneimittel, enthaltend ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 und ein therapeutisch inertes Excipiens.

10

21. Mittel zur Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, enthaltend ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 und ein therapeutisch inertes Excipiens.

15

22. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln, insbesondere zur Verwendung bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Tetrahydronaphthalinderivat gemäss einem der Ansprüche 1-16 in eine galenische Darreichungsform bringt.

20

23. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Krankheiten.

25

24. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 bei der Bekämpfung bzw. Verhütung von Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und Herzinsuffizienz.

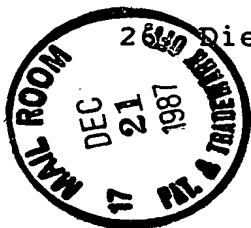
30

25. Verwendung eines Tetrahydronaphthalinderivates gemäss einem der Ansprüche 1-16 zur Herstellung von Mitteln gegen Angina pectoris, Ischämie, Arrhythmien, Bluthochdruck und/oder Herzinsuffizienz.

35

SERIAL NO. 07/119,111
FILED: Nov. 10, 1987
Matthew Boxer
HOFFMANN-LA ROCHE INC.
340 KINGSLAND STREET
NUTLEY, NEW JERSEY 07110

- 74 -



Die Erfindung wie hiervor beschrieben.

5

10

15

20

25

30

35